

# Action de la Vagotonine sur le Rythme cardiaque

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 Mars 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HOUILLON (née Anne-Marie-Amélie Gonand)

Ancien Externe des Hôpitaux  
Diplômée d'Hygiène et de Bactériologie

née le 5 Janvier 1909, à Mirecourt (Vosges)

|                          |   |                               |            |
|--------------------------|---|-------------------------------|------------|
| Examineurs de la Thèse : | { | MM. LAMBERT, Professeur . . . | Président. |
|                          |   | SANTENOISE, Professeur. . .   | Juges.     |
|                          |   | DROUET, Agrégé. . . . .       |            |
|                          |   | MERKLEN, Agrégé. . . . .      |            |

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées  
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY  
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS  
28, Rue de Solignac

1935







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# Action de la Vagotonine sur le Rythme cardiaque

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 Mars 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HOUILLON (née Anne-Marie-Amélie Gonand)

Ancien Externe des Hôpitaux  
Diplômée d'Hygiène et de Bactériologie  
née le 5 Janvier 1909, à Mirecourt (Vosges)

|                          |   |                               |            |
|--------------------------|---|-------------------------------|------------|
| Examineurs de la Thèse : | { | MM. LAMBERT, Professeur . . . | Président. |
|                          |   | SANTENOISE, Professeur . .    | Juges.     |
|                          |   | DROUET, Agrégé . . . . .      |            |
|                          |   | MERKLEN, Agrégé . . . . .     |            |

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées  
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY  
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS  
28, Rue de Solignac  
1935

# Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O  $\star$ , I  $\odot$

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS,  $\star$ , I  $\odot$ ; WEISS, O  $\star$ , I  $\odot$ ;  
BOUIN, O  $\star$ , I  $\odot$ ; ANCEL,  $\star$ , I  $\odot$ ; GARNIER,  $\star$ , I  $\odot$ ; MACÉ,  $\star$ , I  $\odot$ ;  
P. PARISOT, O  $\star$ , I  $\odot$ ; DUFOUR,  $\star$ , I  $\odot$ ; G. THIRY,  $\star$ , I  $\odot$ .

## PROFESSEURS:

|                                                  |                                          |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Anatomie pathologique .....                      | M. L. HOCHÉ, O $\star$ , I $\odot$ .     |
| Clinique médicale .....                          | M. G. ETIENNE, O $\star$ , I $\odot$ .   |
| Clinique des maladies syphilitiques et cutanées. | M. L. SPILLMANN, O $\star$ , I $\odot$ . |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie. | M. FRÉLICH, $\star$ , I $\odot$ .        |
| Physiologie .....                                | M. M. LAMBERT, $\star$ , I $\odot$ .     |
| Clinique obstétricale et Accouchements.....      | M. A. FRUHNHOLZ, O $\star$ , I $\odot$ . |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....          | M. P. JACQUES, $\star$ , I $\odot$ .     |
| Clinique de chirurgie urinaire .....             | M. P. ANDRÉ, $\star$ , I $\odot$ .       |
| Histologie .....                                 | M. R. COLLIN, $\star$ , I $\odot$ .      |
| Anatomie descriptive .....                       | M. M. LUCIEN, $\star$ , I $\odot$ .      |
| Clinique chirurgicale .....                      | M. G. MICHEL, $\star$ , I $\odot$ .      |
| Clinique médicale .....                          | M. L. RICHON, $\star$ , I $\odot$ .      |
| Chimie médicale .....                            | M. H. ROBERT, $\star$ , I $\odot$ .      |
| Thérapeutique .....                              | M. M. PERRIN, $\star$ , I $\odot$ .      |
| Hygiène et médecine préventive .....             | M. J. PARISOT, C $\star$ , I $\odot$ .   |
| Clinique chirurgicale .....                      | M. HAMANT, $\star$ , I $\odot$ .         |
| Clinique ophtalmologique .....                   | M. P. JEANDELIZE, $\star$ , I $\odot$ .  |
| Hydrologie .....                                 | M. SANTENOISE, $\star$ , A $\odot$ .     |
| Clinique des maladies des enfants .....          | M. L. CAUSSADE, $\star$ , I $\odot$ .    |
| Bactériologie .....                              | M. DE LAVERGNE, $\star$ , I $\odot$ .    |
| Professeurs sans chaire .....                    | M. L. JOB, $\star$ , I $\odot$ .         |
|                                                  | M. WATRIN, $\star$ , I $\odot$ .         |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

|                                           |                                                     |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Clinique des maladies tuberculeuses ..... | M. M. PERRIN, $\star$ , I $\odot$ , professeur.     |
| Pathologie générale .....                 | M. P. SIMONIN, A $\odot$ , agrégé.                  |
| Clinique gynécologique .....              | M. P. SIMONIN, A $\odot$ , agrégé.                  |
| Pathologie externe .....                  | M. A. BINET, $\star$ , I $\odot$ , agrégé libre.    |
| Clinique des maladies contagieuses .....  | M. GUILLEMIN, A $\odot$ , agrégé.                   |
| Pronédeutique dermatologique .....        | M. DE LAVERGNE, $\star$ , I $\odot$ , professeur.   |
| Médecine opératoire .....                 | M. WATRIN, $\star$ , I $\odot$ , prof. s. chaire.   |
| Electrothérapie et radiologie .....       | M. M. BARTHÉLEMY, $\star$ , I $\odot$ , ag. l.      |
| Accouchements (cours théorique) .....     | M. G. LAMY, $\star$ , I $\odot$ , ch. du c., ag. l. |
| Obstétrique .....                         | M. JOB, $\star$ , I $\odot$ , prof. sans chaire.    |
| Clinique propédeutique médicale .....     | M. VERMELIN, $\star$ , A $\odot$ , agrégé.          |
| Anatomie et Médecine légale .....         | M. DROUET, A $\odot$ , agrégé.                      |
| Pathologie interne .....                  | M. MUTEL, $\star$ , I $\odot$ , agrégé.             |
| Clinique des maladies mentales .....      | M. ABEL, $\star$ , I $\odot$ , agrégé.              |
| Education physique (I) .....              | M. HAMEL, $\star$ , docteur.                        |
| Physiologie du travail .....              | M. L. MERKLEN, A $\odot$ , agrégé.                  |
| Clinique neurologique (I) .....           | M. L. MERKLEN, A $\odot$ , agrégé.                  |
| Pronédeutique O.-R.-L. (I) .....          | M. MICHON, docteur.                                 |
| Parasitologie .....                       | M. AUBRIOT, docteur.                                |
|                                           | M. DOMBRAY, docteur.                                |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE:

|                          |                                 |                             |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| MM. MERKLEN, A $\odot$ . | MM. POURSINES.                  | MM. GUILLEMIN, A $\odot$ .  |
| FLORENTIN.               | MELNOTTE, O $\star$ .           | ABEL, $\star$ , A $\odot$ . |
| BODART.                  | MUTEL, $\star$ , I $\odot$ .    | DROUET, A $\odot$ .         |
| CHALNOT.                 | VERMELIN, $\star$ , A $\odot$ . | SIMONIN, A $\odot$ .        |
| WOLFF.                   |                                 |                             |

## AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS,  $\star$ , I  $\odot$ ; S. RÉMY, I  $\odot$ ; BUSQUET, I  $\odot$ ;  
M. FAIRISSE, I  $\odot$ ; BINET,  $\star$ , I  $\odot$ ; BARTHÉLEMY,  $\star$ , I  $\odot$ ; LAMY,  $\star$ , I  $\odot$ .

M. E. TRIBOLET, I  $\odot$ , Secrétaire

(I) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les approuver.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

ET DE MA BELLE-MÈRE

A LA MÉMOIRE DE « PARRAIN »

*J'aurais tant désiré lui offrir ce travail  
en souvenir des journées heureuses  
passées ensemble et de tout l'intérêt  
qu'il portait à mes études.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Ce témoignage trop faible de ma pro-  
fonde reconnaissance et de mon affec-  
tion.*

A MON MARI

*Ce travail qui vient terminer des études  
faites ensemble avec cœur et avec  
joie.*

A MA FILLE

A MON BEAU-PÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

*A mon Président de Thèse*

M. LE PROFESSEUR M. LAMBERT

Chevalier de la Légion d'honneur

*A mes Juges:*

M. LE PROFESSEUR D. SANTENOISE

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MERKLEN

*A mes Maîtres à la Faculté  
et dans les Hôpitaux*

## INTRODUCTION

---

Parmi les effets provoqués tant chez l'animal, que chez l'homme par l'administration de vagotonine (hormone pancréatique distincte de l'insuline, isolée et étudiée par D. SANTENOISE et ses collaborateurs), il en est un dont une étude plus précise nous a semblée intéressante, en raison de son utilisation thérapeutique possible: c'est l'action exercée par cette hormone sur la fréquence cardiaque.

Cette action signalée dans diverses publications concernant la vagotonine a été particulièrement précisée chez l'animal par L. MERKLEN, L. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH.

Ils observent après chaque injection de vagotonine un ralentissement souvent important du rythme. « Cette modification du rythme paraît s'effectuer en deux temps » :

*a)* Quelques minutes après l'administration de la vagotonine, on observe un ralentissement du rythme cardiaque, qui coïncide avec l'accroissement de l'excitabilité vagale, et qui paraît être la manifestation cardiaque de l'augmentation du tonus vagal.

*b)* Plus tardivement, ce ralentissement s'accroît, et cette phase coïncide avec la diminution du tonus des accélérateurs et du tonus constricteur.

D'autre part, ETIENNE et LOUYOT ayant noté l'action favorable de la vagotonine, dans un cas de tachycardie paroxystique ont étudié l'action thérapeutique cardio-vasculaire de cette hormone.

Ils publient trois observations, dans lesquelles l'administration de vagotonine amène un ralentissement du rythme cardiaque; une de ces observations, particulièrement intéressante, et sur laquelle nous reviendrons plus loin, montre que la vagotonine diminue le nombre des pulsations à la minute, et augmente l'amplitude de l'ondée systolique.

Il nous a paru intéressant de reprendre, de grouper ces différents faits et de préciser autant que possible le mécanisme de l'action de la vagotonine sur la fréquence cardiaque, ainsi que les indications et les contre-indications de l'emploi de cette hormone dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

---

## PLAN DE TRAVAIL

---

Nous aurons successivement à envisager dans ce travail les chapitres qui suivent.

### PREMIÈRE PARTIE

*Etude expérimentale de l'action  
de divers extraits pancréatiques vagotonisants  
sur le rythme cardiaque chez l'Animal*

1° Action de la vagotonine A sur le rythme cardiaque.

2° Action de la vagotonine B sur le rythme cardiaque.

3° Action de la vagotonine D sur le rythme cardiaque.

4° Action de la vagotonine parfaitement désinsulinée.

5° Action de l'insuline sur le rythme cardiaque.

### DEUXIÈME PARTIE

*Etude de l'action de la vagotonine  
sur le rythme cardiaque chez l'Homme*

TROISIÈME PARTIE

*Essai d'analyse du mécanisme de l'action  
de la vagotonine sur la fréquence cardiaque*

I. Action de la vagotonine sur la fréquence du cœur isolé de Grenouille.

II. Action de la vagotonine sur le cœur énervé du Chien *in situ*.

III. *Rôle du pneumogastrique.*

1° Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque.

2° Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur.

3° Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf dépresseur de Cyon.

4° Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur du nerf de Héring.

5° Action de la vagotonine sur les lois de sommation des effets cardiomodérateurs de l'excitation du nerf de Cyon et du nerf de Héring.

IV. *Rôle du sympathique.*

V. Effets de la vagotonine sur les effets cardio-modérateurs de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique.

QUATRIÈME PARTIE

*Applications thérapeutiques*

- 1° Résultats favorables.
- 2° Action de la vagotonine chez les vieillards.
- 3° Résultats négatifs chez des malades non sympathicotoniques.

*V. Conclusions*

---



PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION  
DE DIVERS EXTRAITS PANCRÉATIQUES  
VAGOTONISANTS SUR LE RYTHME CARDIAQUE  
CHEZ L'ANIMAL



## CHAPITRE PREMIER

### ACTION DE LA VAGOTONINE CHEZ L'ANIMAL

---

Nous avons étudié en nous servant de courbes de pression carotidienne, mises à notre disposition au laboratoire du professeur D. SANTENOISE, le rythme cardiaque d'environ 900 animaux avant et après injection de divers extraits pancréatiques vagotonisants.

Depuis 1928, époque à laquelle ont été préparés par SANTENOISE et ses collaborateurs les premiers extraits pancréatiques vagotonisants, les techniques de préparation et de purification de ces extraits ont été progressivement perfectionnées, et ont abouti à la préparation d'une substance parfaitement désinsulinée, débarrassée d'impuretés, active à des quantités pondérales extrêmement faibles : 1/100 mgr. par kg. Il suffit, en effet, de cette dose infime de vagotonine purifiée pour accroître l'excitabilité réflexe vagale chez le lapin, et ralentir le rythme cardiaque pendant plus de deux heures.

De plus, certains traitements, de l'extrait pancréatique vagotonisant comme le traitement à la soude décinormale, provoquant un début d'hydrolyse de la

vagotonine, ont permis d'éliminer des produits d'hydrolyse inactifs et d'accroître l'activité de la substance contenant le groupement actif : ainsi a été obtenue une substance vagotonisante, et ralentissant le rythme cardiaque à la dose de 1/500 de mgr. par kg.

Nous avons examiné l'influence de ces différents extraits pancréatiques, vagotonisants sur le rythme cardiaque.

Nous avons constaté que la diminution de la fréquence cardiaque consécutive à l'administration d'extraits pancréatiques vagotonisants est d'autant plus nette et d'autant plus régulière que l'extrait est plus purifié, et contient une vagotonine mieux débarrassée des impuretés d'extraction.

Ceci explique pourquoi les résultats actuellement obtenus en clinique sont beaucoup plus nets que ceux qui avaient pu être obtenus antérieurement avec des vagotonines moins purifiées.

## I. — ACTION DE LA VAGOTONINE A SUR LE RYTHME CARDIAQUE

La première vagotonine utilisée par SANTENOISE et ses collaborateurs contenait de fortes proportions d'impuretés. Elle était souvent choquante, et ne se montrait active qu'à des doses de plusieurs centigrammes par Kg.

Cette vagotonine, appelée vagotonine A par SANTENOISE et PENAU, est obtenue de la manière suivante :

L'extrait hydro-alcoolique de pancréas est privé d'alcool par distillation. Dans le jus aqueux l'addition de chloroforme précipite la majeure partie de l'insuline. La solution aqueuse séparée par centrifugation est saturée de chlorure de sodium.

Le précipité est remis en solution, débarrassé de NaCl par dialyse. Le liquide de dialyse concentré dans le vide est précipité par l'alcool-éther. Ce précipité constitue la vagotonine A.

Chez le chien, l'injection de vagotonine A est immédiatement suivie d'une chute de pression passagère due à la présence de substances choquantes.

Le rythme, dans une première phase s'accélère pour se ralentir de 15 à 30 minutes après l'injection, comme si l'action cardio-modératrice de la vagotonine était tout d'abord voilée. SANTENOISE attribue surtout ce retard à la présence d'insuline dans les vagotonines A.

Le tableau suivant nous permet de juger de cette action.

# VAGOTONINE A

## Chiens

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg.<br>(en mgr.) | Rythme<br>avant | 10'<br>après | 30'<br>après | 40'<br>après | 1 heure<br>après | 2 heures<br>après |
|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|------------------|-------------------|
| 9-12-29 .....           | 10                | 1                                | 216             |              |              |              | 156              | 120               |
| 5-6-29 .....            | 13,200            | 5                                | 156             |              |              |              | 132              |                   |
| 14-12-29 ....           | 10                | 1/2                              | 140             |              | 160          |              | 110              |                   |
| 6-1-30 .....            | 16                | 1                                | 204             |              | 216          |              | 180              | 180               |
| 8-1-30 .....            | 7                 | 1/10                             | 180             |              |              |              | 156              |                   |
| 16-1-30 .....           | 10                | 1                                | 234             |              |              |              | 228              |                   |
| 31-1-30 .....           | 7                 | 1/10                             | 180             | 200          |              | 170          | 160              |                   |

L'examen de toutes les courbes de pression carotidienne après injection de vagotonine A, nous fournit un pourcentage de 40 % de résultats positifs.

## II. — ACTION DE LA VAGOTONINE B SUR LE RYTHME CARDIAQUE

SANTENOISE et PÉNAU ont, dès 1930, préparé un extrait pancréatique vagotonisant beaucoup plus purifié, se montrant actif au 1/10 de mgr. Cet extrait fut appelé vagotonine B.

Il est obtenu de la manière suivante :

La vagotonine A est dissoute dans l'eau distillée.

La solution est amenée à pH, 2,8 par adjonction d'HCl. Un insoluble est séparé. On ajoute à la solution de vagotonine du LiCl jusqu'à précipitation totale. Par centrifugation, on sépare le précipité qui est redissout en présence d'alcool. La solution est filtrée, puis reprécipitée et déshydratée par l'alcool éther.

L'extrait ainsi obtenu, contient encore de notables proportions d'insuline, mais ne renferme plus de substances choquantes à action hypotensive immédiate.

L'action cardio-modératrice consécutive à l'administration de cet extrait vagotonisant purifié est beaucoup plus nette que celle obtenue, après l'administration de la vagotonine A ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen des résultats suivants relevés soit chez le chien, soit chez le lapin.

# VAGOTONINE B

## A) Chez le Chien

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Z. 6B1</b>           |                   |                     |                 |                 |
| 22-1-30 .....           | 10                | 8 cgr.              | 228             | 204             |
| 27-1-30 .....           | 10                | 1 cgr.              | 168             | 120             |
| 8-3-30 .....            | 7                 | 1 cgr.              | 120             | 84              |
| 14-3-30 .....           | 4,500             | 5 mgr.              | 108             | 96              |
| 31-5-30 .....           | 9                 | 2 cgr. (1)          | 120             | 108             |
| 10-6-30 .....           | 10,250            | 10 mgr.             | 156             | 144             |
| <b>Z. 11B</b>           |                   |                     |                 |                 |
| 9-4-30 .....            | 16,500            | 1/2 mgr.            | 144             | 120             |
| <b>Z. 12B</b>           |                   |                     |                 |                 |
| 25-5-30 .....           | 15                | 1/2 mgr.            | 96              | 84              |
| 23-5-30 .....           | 12,200            | 1/5 mgr.            | 156             | 144             |
| <b>Z. 13/22B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 6-10-30 .....           | 19                | 1/5 mgr.            | 156             | 144             |
| <b>Z. 13B</b>           |                   |                     |                 |                 |
| 10-11-30 .....          | 12,250            | 1/20 mgr.           | 168             | 108             |
| 10-4-30 .....           | 8,500             | 1/20 mgr.           | 180             | 132             |
| 2-7-30 .....            | 8,100             | 1/2 mgr.            | 192             | 144             |
| 1-7-30 .....            | 17,500            | 2/10 mgr.           | 126             | 108             |
| 10-1-30 .....           | 8,700             | 1/4 mgr.            | 144             | 120             |
| 18-7-30 .....           | 10                | 2 mgr.              | 168             | 156             |
| <b>Z. 15/19B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 23-7-30 .....           | 8,900             | 1/4 mgr.            | 144             | 108             |
| 18-7-30 .....           | 9,800             | 1 mgr.              | 156             | 144             |

(1) Dans l'anse intestinale.

| Date<br>de l'expérience           | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Z. 34/40B</b>                  |                   |                     |                 |                 |
| 13-2-31 .....                     | 21                | 1/5 mgr.            | 192             | 168             |
| <b>D.S. 159B K. 3000</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 5-11-31 .....                     | 15                | 1 cgr.              | 120             | 114             |
| <b>D.S. 117B Z. 29.33 K. 1500</b> |                   |                     |                 |                 |
| 17-5-31 .....                     | 16,500            | 1/50 mgr.           | 144             | 132             |
| <b>D.S. 159B K. 3000</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 28-9-31 .....                     | 10,300            | 1/50 mgr.           | 120             | 108             |

## VAGOTONINE B

### B) Chez le Lapin

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Z.C. B</b>           |                   |                     |                 |                 |
| 9-5-31 .....            | 2,460             | 1/4 mgr.            | 228             | 204             |
| <b>Z.C. 1B</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 29-5-31 .....           | 3,570             | 1/4 mgr.            | 192             | 180 (1)         |
| <b>Z.C. 3B</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 29-5-31 .....           | 2,830             | 1/4 mgr.            | 228             | 160 (2)         |
| <b>Z.C. 6.7.8B</b>      |                   |                     |                 |                 |
| 29-5-31 .....           | 2,830             | 1/10 mgr.           | 204             | 192             |
| 11-6-31 .....           | 2,350             | 1/10 mgr.           | 180             | 162             |
| 25-6-31 .....           | 3,000             | 1/20 mgr.           | 252             | 162             |

(1) Intraveineux.

(2) Intraveineux.

| Date<br>de l'expérience  | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|--------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Z.C. 9.10B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 24-6-31 .....            | 2,400             | 1/10 mgr.           | 252             | 216             |
| 29-6-31 .....            | 2,700             | 1/10 mgr.           | 222             | 192             |
| <b>Z.C. 11.14B</b>       |                   |                     |                 |                 |
| 25-6-31 .....            | 2,600             | 1/10 mgr.           | 216             | 196             |
| 26-6-31 .....            | 3,400             | 1/10 mgr.           | 258             | 216             |
| <b>Z. 34.40B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 9-6-31 .....             | 2,250             | 1/4 mgr.            | 180             | 156             |
| 10-6-31 .....            | 2,250             | 1/10 mgr.           | 184             | 156             |
| <b>V.B Z.G. 22.25</b>    |                   |                     |                 |                 |
| 14-9-31 .....            | 2,100             | 1/10 mgr.           | 240             | 228             |
| 17-9-31 .....            | 2,350             | 1/10 mgr.           | 186             | 116             |
| <b>V.B Z.C. 33.36</b>    |                   |                     |                 |                 |
| 17-9-31 .....            | 2,350             | 1/50 mgr.           | 204             | 192             |
| <b>V.B Z.C. 41.44</b>    |                   |                     |                 |                 |
| 2-10-31 .....            | 2,200             | 1/10 mgr.           | 204             | 192             |
| <b>V.B 49.50.51</b>      |                   |                     |                 |                 |
| 15-10-31 .....           | 1,830             | 1/10 mgr.           | 216             | 180 (3)         |
| 15-10-31 .....           | 1,730             | 1/10 mgr.           | 216             | 192             |
| 1-12-31 .....            | 1,930             | 1/20 mgr.           | 240             | 228             |
| <b>D.S. 159B K. 3000</b> |                   |                     |                 |                 |
| 30-10-31 .....           | 2,500             | 1/25 mgr.           | 252             | 192             |
| 14-11-31 .....           | 3,000             | 1/10 mgr.           | 246             | 216             |
| 20-11-31 .....           | 2,050             | 1/50 mgr.           | 216             | 192             |
| <b>Z. 29.33B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 24-10-31 .....           | 1,650             | 1/10 mgr.           | 192             | 180             |
| 21-11-31 .....           | 1,780             | 1/10 mgr.           | 204             | 186             |

(3) Augmentation 20' après = 252.

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Z.C. 52.60B</b>      |                   |                     |                 |                 |
| 10-11-31 .....          | 2,420             | 1/10 mgr.           | 180             | 168             |
| 22-11-31 .....          | 3,000             | 1/10 mgr.           | 198             | 190 (4)         |
| 24-11-31 .....          | 1,550             | 1/20 mgr.           | 240             | 216             |
| <b>Z.D. 6B</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 16-9-32 .....           | 2,350             | 1/10 mgr.           | 252             | 216             |
| <b>Z.D. 7B</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 16-9-32 .....           | 2,400             | 1/10 mgr.           | 264             | 216 (5)         |
| <b>Z.D. 9B</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 27-6-32 .....           | 3,700             | 1/10 mgr.           | 288             | 252             |
| 30-6-32 .....           | 3,300             | 1/10 mgr.           | 246             | 222 (6)         |
| 30-6-32 .....           | 2,450             | 1/10 mgr.           | 252             | 240 (7)         |
| <b>Z.D. 11B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 16-10-32 .....          | 2,300             | 1/10 mgr.           | 228             | 192             |
| 17-9-32 .....           | 2,330             | 1/10 mgr.           | 222             | 204             |
| <b>Z.D. 12B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 16-9-32 .....           | 2,150             | 1/10 mgr.           | 252             | 210             |
| <b>Z.D. 13B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 13-10-32 .....          | 2,100             | 1/20 mgr.           | 288             | 258             |
| 15-10-32 .....          | 1,900             | 1/10 mgr.           | 252             | 228             |
| 27-10-32 .....          | 1,900             | 1/10 mgr.           | 252             | 216             |
| <b>Z.D. 14B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 13-11-32 .....          | 2,900             | 1/10 mgr.           | 204             | 192             |

(4) Augmentation 20' après = 214.

(5) Action tardive.

(6) Action tardive, 3 heures après.

(7) Action tardive.

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 31B</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 11-6-32 .....           | 2,850             | 1/10 mgr.           | 234             | 204 (8)         |
| 8-6-32 .....            | 3,000             | 1/20 mgr.           | 242             | 222             |
| 7-6-32 .....            | 3,000             | 1/20 mgr.           | 258             | 240             |
| <b>D.S. 117B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 16-5-31 .....           | 2,500             | 1/5 cc.             | 228             | 180             |
| 16-5-31 .....           | 2,420             | 1/5 cc.             | 228             | 204             |
| <b>D.S. 121B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 6-5-31 .....            | 2,250             | 1/50 cc.            | 264             | 108             |
| 6-5-31 .....            | 2,250             | 1/50 cc.            | 240             | 228             |
| 7-5-31 .....            | 2,950             | 1 cc.               | 216             | 204             |
| <b>D.S. 122B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 9-5-31 .....            | 2,860             | 1 cc.               | 276             | 228             |
| <b>D.S. 127B</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 17-5-31 .....           | 2,250             | 1/50 cc.            | 228             | 220             |
| <b>D.S. 135</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 30-6-31 .....           | 2,400             | 1/25 mgr.           | 204             | 192             |
| <b>D.S. 151</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 13-7-31 .....           | 2,840             | 1/20 mgr.           | 210             | 168             |
| 15-7-31 .....           | 2,400             | 1/50 mgr.           | 240             | 216             |
| 16-7-31 .....           | 2,000             | 1/50 mgr.           | 168             | 150             |
| <b>D.S. 150</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 16-7-31 .....           | 2,000             | 1/25 mgr.           | 192             | 168             |

(8) Action tardive.

Dans plusieurs expériences la diminution du rythme n'apparaît qu'une heure après l'injection et n'atteint son maximum que deux heures après. Ce retard à la cardio-modération est dû à la teneur en insuline de la vagotonine B.

Cependant les résultats sont plus constants avec les vagotonines A et l'examen de nos tableaux nous donne une proportion de 65 % de résultats positifs.

### III. — ACTION DE LA VAGOTONINE D SUR LE RYTHME CARDIAQUE

SANTENOISE et PÉNAU ont remarqué que, si on ajoute progressivement à une solution d'un mélange de vagotonine et d'insuline amenée à un pH convenable une solution de LiCl à 50 % par petites portions, la première partie du précipité contient surtout de l'insuline, tandis que la deuxième contient presque uniquement de la vagotonine. Cette observation permet de débarrasser la vagotonine de la plus grande partie de l'insuline par *précipitations fractionnées*.

On obtient ainsi une vagotonine extrêmement purifiée, se montrant active au 1/40 de mgr. par kg., et contenant moins d'une unité clinique d'insuline par 5 mgr. Il est donc possible en injectant de faibles doses de cette vagotonine très active de considérer comme négligeable l'action des traces d'insuline que peut contenir cet extrait pancréatique.

C'est ainsi, qu'en injectant une dose de 1/40 de mgr. par kg., on injecte moins de 1/200 d'unité d'insuline.

Aussi les résultats obtenus tant chez le chien que chez le lapin, à l'aide de cet extrait pancréatique que SANTENOISE et PENAU ont appelé vagotonine D, sont-ils particulièrement nets et rapides, surtout dans les expériences au cours desquelles on a injecté des doses faibles ou moyennes d'extraits.

On obtient avec cette substance environ 80 % de résultats positifs sur la fréquence cardiaque du chien et du lapin.

# VAGOTONINE D

## A) Chez le Chien

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 8D</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 28-2-32 .....           | 10,800            | 1/4 mgr.            | 144             | 108             |
| 24-2-32 .....           | 9,600             | 1 mgr.              | 144             | 114             |
| 12-3-32 .....           | 20                | 1/4 mgr.            | 204             | 132             |
| 22-3-32 .....           | 17,400            | 1/10 mgr.           | 180             | 168             |
| 3-4-32 .....            | 6,300             | 1/4 mgr.            | 120             | 108             |
| 19-4-32 .....           | 9,100             | 1 mgr.              | 144             | 120             |
| 19-4-32 .....           | 7,500             | 1 mgr.              | 126             | 102             |
| 22-4-32 .....           | 6                 | 1/2 mgr.            | 204             | 156             |
| 7-5-32 .....            | 12                | 1 mgr.              | 186             | 168             |

## V.S. 12D

|               |        |           |     |     |
|---------------|--------|-----------|-----|-----|
| 5-12-31 ..... | 14,500 | 1 mgr.    | 96  | 60  |
| 22-1-32 ..... | 11     | 1/10 mgr. | 192 | 180 |
| 23-1-32 ..... | 7      | 1/10 mgr. | 180 | 144 |

## V.S. 26D

|               |        |        |     |     |
|---------------|--------|--------|-----|-----|
| 29-5-32 ..... | 15     | 5 mgr. | 144 | 132 |
| 25-6-32 ..... | 5      | 2 mgr. | 174 | 150 |
| 4-10-32 ..... | 14,800 | 5 mgr. | 160 | 144 |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 31D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 4-6-32 .....            | 18                | 5 mgr.              | 178             | 138             |
| <b>V.S. 51D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 13-1-32 .....           | 23                | 1 mgr.              | 276             | 72              |
| 6-2-33 .....            | 6,500             | 1 cgr.              | 348             | 300             |
| <b>V.S. 56D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 25-2-33 .....           | 6,800             | 20 mgr.             | 138             | 120             |
| 4-3-33 .....            | 6,200             | 5 mgr.              | 312             | 288             |
| 10-3-33 .....           | 15                | 5 mgr.              | 210             | 186             |
| 8-6-33 .....            | 15,600            | 2 mgr.              | 156             | 138             |
| 13-6-33 .....           | 9                 | 10 mgr.             | 108             | 102             |
| 31-10-33 .....          | 19                | 3 mgr.              | 120             | 96              |
| <b>V.S. 57D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 26-4-33 .....           | 16,500            | 1/2 mgr.            | 108             | 90              |
| 26-6-33 .....           | 15                | 1/2 mgr.            | 192             | 180             |
| <b>V.S. 63D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 4-9-33 .....            | 6                 | 5 mgr.              | 144             | 132             |
| 5-9-33 .....            | 5                 | 5 mgr.              | 132             | 108             |
| 7-9-33 .....            | 6                 | 2 mgr.              | 138             | 120             |
| 9-9-33 .....            | 23                | 1 mgr.              | 186             | 168             |
| 1-11-33 .....           | 12                | 2 mgr.              | 132             | 102             |
| 3-11-33 .....           | 14                | 5 mgr.              | 150             | 132             |
| <b>V.S. 69D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 5-9-33 .....            | 9                 | 2 mgr.              | 132             | 126             |
| 4-11-33 .....           | 17,400            | 1 cgr.              | 132             | 120             |
| 20-1-34 .....           | 9,600             | 3 mgr.              | 126             | 108             |
| 31-1-34 .....           | 7                 | 2 mgr.              | 276             | 126             |
| 10-2-34 .....           | 5,600             | 1/2 mgr.            | 300             | 276             |
| 28-4-34 .....           | 13,500            | 5 mgr.              | 120             | 72              |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg.        | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| —                       | —                 | —                          | —               | —               |
| 28-4-34 . . . . .       | 18                | 1 mgr.                     | 120             | 103             |
| 3-5-34 . . . . .        | 14                | 1/2 mgr.                   | 156             | 144             |
| 7-5-34 . . . . .        | 18,500            | 5 mgr.                     | 103             | 96              |
| 8-6-34 . . . . .        | 19                | 2 mgr.                     | 126             | 102             |
| 29-8-34 . . . . .       | 14                | 1 cgr.                     | 156             | 142             |
|                         |                   | 1 cgr.                     |                 |                 |
|                         |                   | (2 <sup>e</sup> injection) |                 | 72              |
| 3-10-34 . . . . .       | 7,300             | 1/5 mgr.                   | 138             | 114             |
| 4-10-34 . . . . .       | 7,100             | 2/5 mgr.                   | 114             | 116             |
| 16-10-34 . . . . .      | 5,200             | 5 mgr.                     | 114             | 72              |
|                         |                   | (intrarectal)              |                 |                 |

### V.S. 95D2

|                    |        |          |     |     |
|--------------------|--------|----------|-----|-----|
| 5-6-34 . . . . .   | 6      | 2 cgr.   | 102 | 72  |
| 25-10-34 . . . . . | 12,600 | 1/2 mgr. | 144 | 126 |
| 27-12-34 . . . . . | 11,300 | 5 mgr.   | 186 | 144 |
| 28-12-34 . . . . . | 20,400 | 2 mgr.   | 180 | 150 |
| 12-1-35 . . . . .  | 9,500  | 1 mgr.   | 144 | 72  |

### B) Chez le Lapin

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| —                       | —                 | —                   | —               | —               |

### V.S. 8D

|                    |       |           |     |     |
|--------------------|-------|-----------|-----|-----|
| 24-11-31 . . . . . | 2,950 | 1/20 mgr. | 228 | 204 |
| 28-11-31 . . . . . | 2,560 | 1/20 mgr. | 216 | 204 |
| 28-11-31 . . . . . | 2,200 | 1/20 mgr. | 228 | 210 |
| 21-1-32 . . . . .  | 2,200 | 2 mgr.    | 252 | 246 |
| 28-1-32 . . . . .  | 2,400 | 1/10 mgr. | 204 | 116 |
| 25-2-32 . . . . .  | 4,215 | 1/20 mgr. | 282 | 264 |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Résultat<br>à 100 g. | Résultat<br>à 100 g. |
|-------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 20-2-31                 | 3,45              | 1 10 mgr.           | 152                  | 152                  |
| 27-2-31                 | 3,500             | 1 10 mgr.           | 150                  | 158                  |
| 2-3-31                  | 2,800             | 1 20 mgr.           | 150                  | 152                  |
| 7-3-31                  | 2,400             | 1 10 mgr.           | 152                  | 152                  |
| 8-3-31                  | 3,300             | 1 20 mgr.           | 148                  | 150                  |
| 10-3-31                 | 1,800             | 1 20 mgr.           | 150                  | 154                  |
| 10-3-31                 | 1,900             | 1 10 mgr.           | 150                  | 150                  |
| 22-3-31                 | 3,500             | 1 10 mgr.           | 150                  | 152                  |
| 23-3-31                 | 2,600             | 1 10 mgr.           | 158                  | 140                  |
| 24-3-31                 | 2,500             | 1 4 mgr.            | 154                  | 152                  |
| 25-3-31                 | 2,200             | 1 4 mgr.            | 154                  | 158                  |
| 27-3-31                 | 2,200             | 1 5 mgr.            | 158                  | 152                  |
| 28-3-31                 | 2,300             | 1 mgr.              | 152                  | 158                  |
| 29-3-31                 | 2,200             | 1 2 mgr.            | 158                  | 158                  |
| 30-3-31                 | 1,800             | 1 mgr.              | 158                  | 154                  |
| 3-4-31                  | 2,100             | 1 10 mgr.           | 158                  | 158                  |
| 7-4-31                  | 2,500             | 2 mgr.              | 158                  | 154                  |
| 17-4-31                 | 2,100             | 1 4 mgr.            | 158                  | 154                  |
| V.S. 9D                 |                   |                     |                      |                      |
| 13-10-31                | 2,700             | 1 20 mgr.           | 158                  | 154                  |
| 25-11-31                | 3                 | 1 10 mgr.           | 158                  | 158                  |
| 30-11-31                | 2,200             | 1 10 mgr.           | 152                  | 158                  |
| V.S. 10D                |                   |                     |                      |                      |
| 27-10-31                | 2,800             | 1 20 mgr.           | 158                  | 158                  |
| 27-10-31                | 2                 | 1 20 mgr.           | 158                  | 158                  |
| V.S. 12D                |                   |                     |                      |                      |
| 2-11-31                 | 2,200             | 1 30 mgr.           | 158                  | 158                  |
| 11-11-31                | 3,500             | 1 20 mgr.           | 158                  | 158                  |
| 8-12-31                 | 2,500             | 1 20 mgr.           | 152                  | 158                  |
| 12-12-31                | 2,500             | 1 20 mgr.           | 158                  | 158                  |
| 12-12-31                | 2,500             | 1 20 mgr.           | 158                  | 158                  |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 14D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 16-12-31 . . . . .      | 2,850             | 1/25 mgr.           | 228             | 210             |
| <b>V.S. 16D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 5-2-32 . . . . .        | 2,600             | 1/10 mgr.           | 204             | 240             |
| 11-2-32 . . . . .       | 2,750             | 1/20 mgr.           | 270             | 240             |
| 12-2-32 . . . . .       | 2,700             | 1/20 mgr.           | 270             | 252             |
| 12-2-32 . . . . .       | 3,250             | 1/20 mgr.           | 252             | 240             |
| <b>V.S. 19D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 11-1-32 . . . . .       | 2,840             | 1/20 mgr.           | 228             | 216             |
| 17-1-32 . . . . .       | 2,800             | 1/20 mgr.           | 258             | 252             |
| 17-1-32 . . . . .       | 2,850             | 1/10 mgr.           | 216             | 204             |
| <b>V.S. 20D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 9-2-32 . . . . .        | 2,380             | 1/20 mgr.           | 288             | 240             |
| 9-2-32 . . . . .        | 2,300             | 1/20 mgr.           | 228             | 216             |
| 10-2-32 . . . . .       | 3,150             | 1/20 mgr.           | 258             | 240             |
| <b>V.S. 22D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 7-4-32 . . . . .        | 2,850             | 1/20 mgr.           | 264             | 240             |
| 8-4-32 . . . . .        | 4,050             | 1/20 mgr.           | 276             | 242             |
| <b>V.S. 23D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 16-4-32 . . . . .       | 2                 | 1/20 mgr.           | 264             | 198             |
| 17-4-32 . . . . .       | 3,150             | 1/20 mgr.           | 288             | 276             |
| <b>V.S. 25D fr. B</b>   |                   |                     |                 |                 |
| 12-4-32 . . . . .       | 3,200             | 1/50 mgr.           | 276             | 246             |
| 13-4-32 . . . . .       | 3,500             | 1/50 mgr.           | 228             | 204             |
| 14-4-32 . . . . .       | 2,100             | 1/25 mgr.           | 264             | 228             |
| 15-4-32 . . . . .       | 3,650             | 1/20 mgr.           | 240             | 216             |
| 15-4-32 . . . . .       | 2,600             | 1/20 mgr.           | 276             | 246             |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 26D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 4-5-32 .....            | 1,870             | 1/20 mgr.           | 228             | 210             |
| 4-5-32 .....            | 2,150             | 1/20 mgr.           | 288             | 192             |
| 28-5-32 .....           | 2                 | 1/20 mgr.           | 246             | 234             |
| 28-5-32 .....           | 2,150             | 1/20 mgr.           | 228             | 204             |
| 2-7-32 .....            | 2,400             | 2 mgr.              | 270             | 264             |
| 20-7-32 .....           | 2,500             | 1/20 mgr.           | 264             | 162             |
| 19-11-32 .....          | 2,700             | 1/20 mgr.           | 216             | 156             |
| <b>V.S. 27D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 25-5-32 .....           | 2,250             | 1/10 mgr.           | 300             | 228             |
| 26-5-32 .....           | 2                 | 1/20 mgr.           | 294             | 276             |
| <b>V.S. 28D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 27-5-32 .....           | 2                 | 1/20 mgr.           | 264             | 228             |
| 27-5-32 .....           | 2,400             | 1/20 mgr.           | 378             | 306             |
| <b>V.S. 31D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 13-6-32 .....           | 2,850             | 1/10 mgr.           | 228             | 194             |
| 14-6-32 .....           | 1,900             | 1/20 mgr.           | 276             | 242             |
| 14-6-32 .....           | 2,400             | 1/20 mgr.           | 216             | 174             |
| 1-6-32 .....            | 2,750             | 1/50 mgr.           | 270             | 210             |
| 1-6-32 .....            | 2,325             | 1/10 mgr.           | 264             | 228             |
| <b>V.S. 40D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 7-10-32 .....           | 1,800             | 1/20 mgr.           | 210             | 192             |
| 18-10-32 .....          | 1,700             | 1/20 mgr.           | 444             | 384             |
| <b>V.S. 41D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 12-10-32 .....          | 2,300             | 1/20 mgr.           | 328             | 216             |
| <b>V.S. 42D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 7-10-32 .....           | 2,420             | 1/20 mgr.           | 252             | 228             |
| 13-10-32 .....          | 1,600             | 1/20 mgr.           | 252             | 228             |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| 21-10-32 .....          | 2,050             | 1/10 mgr.           | 228             | 180             |
| 21-10-32 .....          | 2                 | 1/10 mgr.           | 300             | 240             |
| 6-10-32 .....           | 2,450             | 1/20 mgr.           | 252             | 216             |

#### V.S. 45D2

|                |       |           |     |     |
|----------------|-------|-----------|-----|-----|
| 26-11-32 ..... | 1,900 | 1/20 mgr. | 192 | 180 |
| 28-11-32 ..... | 2,500 | 1/20 mgr. | 252 | 210 |

Il nous paraît intéressant de souligner que cette action cardio-modératrice de la vagotonine a été observée chez le lapin non anesthésié.

Ceci permet d'éliminer l'idée d'une intervention possible de l'anesthésie, et montre que les ralentissements cardiaques observés, sont bien dus à l'action propre de la vagotonine.

#### IV. — ACTION DE LA VAGOTONINE PARFAITEMENT DÉSINSULINÉE

SANTENOISE et STANKOFF ont observé que même à forte concentration la vagotonine ne floccule pas en l'absence de sel, quelque soit le pH, tandis qu'il est classique de précipiter l'insuline à son point isoélectrique situé entre 5,2 et 5,6.

On peut donc en amenant une solution contenant de la vagotonine et de l'insuline au pH 5,2 faire tomber la majeure partie de l'insuline par précipitation au point isoélectrique, tandis que la vagotonine reste en solution.

Ces auteurs ont aussi noté que la vagotonine ainsi débarrassée d'une partie de l'insuline, est précipitée assez électivement par LiCl ou par les sels neutres à pH 2,8 ou à pH 3, tandis que certaines impuretés protéiniques qui accompagnent la vagotonine B, ou la vagotonine D, ne sont précipitées par les mêmes sels qu'à pH 2. Ainsi, ils ont pu pousser plus avant la purification de la vagotonine. Ils ont obtenu un produit: la vagotonine N qui se montre active pendant deux heures à moins de 1/100 de mgr. par kg.

Toutefois, la purification de la vagotonine a pu être poussée encore plus loin dernièrement par une méthode qui permet une désinsulation totale.

On sait que l'insuline peut être précipitée quantitativement et totalement d'une solution acide par le ferrocyanure de potassium (1).

SANTENOISE et STANKOFF ont constaté que la vagotonine n'est pas précipitée dans ces conditions par le ferrocyanure de potassium. Cette différence de précipitabilité de l'insuline et de la vagotonine en présence de  $\text{FeCy}^6\text{K}^4$  a permis à ces auteurs l'élimination totale de l'insuline accompagnant la vagotonine.

Par dialyse, précipitations successives au LiCl et reprise à l'eau distillée, SANTENOISE et STANKOFF ont pu éliminer totalement le ferrocyanure de potassium.

Avec cette vagotonine, appelée vagotonine F, qui se montre elle aussi active pendant plus de deux heu-

(1) NIDZESCU et St. SECAREANU, Soc. Chimie Biol., 16 oct. 1934.

res à moins de 1/100 de mgr. par kg., l'action sur la fréquence cardiaque est particulièrement nette.

Exemples :

12 février 1935. — N° 1742.  
Chien ♂ de 14,600 kg.  
Chloralosé à 16 h. 45.  
Pression carotidienne gauche.  
16 h. 45. R.O.C.  
17 h. 30 à 18 h. 15. Prise de sang dans la veine pancréatique (Pour recherche de la vagotonine).  
18 h. 30. Chloralose: 60 cc.  
18 h. 32. Rythme = 174.  
18 h. 35. Injection de 1 cgr. par kg. de V.S. 95D2 au  $\text{FeCy}^6\text{K}^+$ .  
19 h. 5. R. = 160.

---

12 mars 1935. — N° 1753  
Chien ♂ de 14 kg.  
Chloralosé à 9 h. 30.  
10 h. 45. R. = 156.  
11 h. 5. Injection de 5 cgr. par kg. de vagotonine V.S. 96D2 au  $\text{FeCy}^6\text{K}^+$ .  
12 h. 45. R. = 120.  
13 h. R. = 114.

---

D. SANTENOISE et G. FUCHS ont constaté que le pouvoir vagotonisant des extraits pancréatiques n'est pas détruit par le contact avec la soude décinormale tandis qu'il est bien établi qu'il suffit d'un contact de deux heures à 20° avec la NaOH N/10 pour que l'insuline soit totalement détruite. Utilisant cette différence de résistance à la soude de la vagotonine et de

l'insuline, ces auteurs ont pu préparer des extraits pancréatiques fortement vagotonisants et ne contenant plus d'insuline (celle-ci ayant été détruite par contact de plus de deux heures avec la soude).

SANTENOISE et STANKOFF ayant constaté qu'après traitement de l'extrait pancréatique à la soude, le pouvoir vagotonisant se retrouve entièrement dans une substance qui précipite à un point isoélectrique de 4, 48, il a été possible de pousser encore plus avant l'isolement de la substance contenant le groupement actif vagotonisant.

Ces auteurs sont ainsi parvenus par cette méthode de traitement à la soude, d'hydrolyse ménagée et de précipitation au point isoélectrique, à obtenir une substance qui s'est montrée active à moins de 1/400 de mgr. par kg.

Notons que cette substance ne semble plus être l'hormone proprement dite, mais un produit d'hydrolyse contenant le groupement actif. Son action semble moins durable en injection intra-veineuse, que celle des substances non hydrolysées.

L'action de ces extraits pancréatiques traités à la soude et renfermant le groupement vagotonisant est particulièrement nette sur le rythme cardiaque, ainsi qu'on peut le montrer par le tableau suivant :

VAGOTONINE A LA SOUDE

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>S. 49</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 9-5-33 .....            | 20                | 1 mgr.              | 186             | 156             |
| 11-5-33 .....           | 12                | 5 mgr.              | 150             | 144             |
| 17-5-33 .....           | 22                | 1 mgr.              | 144             | 126             |
| 24-5-33 .....           | 6,700             | 1 mgr.              | 90              | 78              |
| <b>S. 60frB</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 1-7-33 .....            | 17                | 1 mgr.              | 174             | 150             |
| 30-10-33 .....          | 18                | 5 mgr.              | 192             | 114             |
| <b>S. 71</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 5-9-33 .....            | 12                | 5 mgr.              | 132             | 108             |
| 4-11-33 .....           | 17                | 3 mgr.              | 146             | 108             |
| <b>S. 74</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 26-1-34 .....           | 15,300            | 5 mgr.              | 126             | 96              |
| 30-11-34 .....          | 20                | 5 mgr.              | 276             | 150             |
| <b>S. 76</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 15-1-34 .....           | 7,400             | 3 mgr.              | 126             | 114             |
| <b>S. 79</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 12-12-33 .....          | 27                | 1 mgr.              | 132             | 114             |
| 14-12-33 .....          | 22,400            | 3 mgr.              | 138             | 120             |
| 22-12-33 .....          | 11                | 5 mgr.              | 144             | 132             |
| 9-1-34 .....            | 22,500            | 5 mgr.              | 66              | 54              |
| 11-1-34 .....           | 28,800            | 5 mgr.              | 138             | 108             |
| <b>S. 87</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 8-1-35 .....            | 13,300            | 1 mgr.              | 126             | 103             |

Les expériences précédemment rapportées montrent bien l'effet cardio-modérateur de la vagotonine chez le lapin comme chez le chien.

Cet effet est d'autant plus marqué et plus rapide que l'extrait pancréatique administré est plus purifié, et surtout mieux désinsuliné.

---

## V

### ACTION DE L'INSULINE SUR LE RYTHME CARDIAQUE

---

Les effets cardio-modérateurs de la vagotonine établis, il nous semble intéressant de rappeler l'action de l'insuline sur le rythme cardiaque.

Comme le rapportent L. MERKLEN, GRANDPIERRE et VIDACOVITCH (note à la Société de Biologie):

« Avec des insulines parfaitement débarrassées de vagotonine, nous avons toujours observé une accélération nette du rythme cardiaque, quelles que soient les doses d'insuline employées, comme le montrent les quelques exemples du tableau suivant: »

| Poids<br>des<br>animaux | Dose<br>d'insuline<br>par kg. | Rythme<br>avant<br>injection | Rythme<br>15'<br>après | Rythme<br>2 heures<br>après | Rythme<br>4 heures<br>après |
|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 20 kg. ....             | 1 unité                       | 150                          | 186                    | 174                         |                             |
| 25 kg. ....             | 1 unité                       | 96                           | 162                    | 126                         |                             |
| 29,2 kg. ...            | 3 unités                      | 192                          | 218                    |                             | 218                         |
| 32 kg. ....             | 1 unité                       | 192                          |                        | 146                         | 252                         |

Notons toutefois qu'avec des insulines non exemptes de vagotonine, nous avons observé une phase d'accélération précédée d'une phase de ralentissement

si la dose d'insuline est faible et suivie d'un ralentissement du rythme si la dose d'insuline est forte.

# INSULINES VAGOTONISANTES

| Poids<br>du<br>chien | Dose d'insuline<br>(en unité<br>par kg.) | Rythme<br>avant<br>injection | Rythme<br>15'<br>après | Rythme<br>1 heure<br>après | Rythme<br>2 heures<br>après |
|----------------------|------------------------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 7 kg. ....           | 1/4                                      | 180                          | 150                    | 160                        | 180                         |
| 9 kg. ....           | 1/4                                      | 144                          |                        | 96                         | 150                         |
| 20 kg. ....          | 5                                        | 180                          | 216                    | 216                        | 172                         |
| 12 kg. ....          | 1/4                                      | 192                          |                        | 180                        |                             |
| 9,2 kg. ....         | 1/4                                      | 228                          | 180                    |                            |                             |
| 19,1 kg. ....        | 1/10                                     | 144                          |                        | 144                        | 160                         |
| 19 kg. ....          | 1/10                                     | 144                          | 138                    | 216                        |                             |
| 17 kg. ....          | 1/10                                     | 80                           |                        | 120                        | 96                          |

Ces observations expliquent le caractère contradictoire des résultats signalés par les auteurs concernant l'action de l'insuline sur le tonus vagal et en particulier sur le rythme cardiaque.

Dans une note présentée à la Société de Biologie, le 24 février 1924, sur l'action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique, SANTENOISE et GARRELON signalent qu'en injectant à l'animal chloralosé dont ils inscrivent la pression carotidienne au manomètre de Ludwig des insulines de diverses origines ils observent :

1° « Au bout d'un temps variable, suivant les sujets et les échantillons employés : une grande augmentation du réflexe oculo-cardiaque ; la pression sur les globes oculaires provoque un ralentissement immédiat et intense du rythme cardiaque. Nous avons très fréquemment noté des arrêts cardiaques de 15 à 20". De plus l'excitabilité vagale est rendue tellement considérable par l'injection d'insuline, qu'après avoir cessé la compression des globes oculaires, le rythme cardiaque reste extrêmement lent pendant une ou plusieurs minutes. »

2° « On enregistre également un ralentissement du rythme cardiaque qui diminue souvent de moitié. »

3° « L'amplitude des contractions cardiaques augmente quelquefois. »

MULLER et WIENER étudiant l'effet de l'insuline chez l'homme, notent l'action de l'insuline sur le rythme cardiaque par l'intermédiaire du vague.

HENRIJEAN et WAUCOMONT concluent à la suite de recherches sur l'action des vagues droit et gauche que l'insuline « dont l'action serait essentiellement due aux ions K » augmente la sensibilité du vague.

LAIGNEL-LAVASTINE a signalé une augmentation du tonus et de l'excitabilité du vague consécutive à l'injection d'insuline.

Ainsi, tout un groupe d'expériences effectuées avec les premières préparations d'insuline par un assez grand nombre d'auteurs les ont conduit à penser que l'insuline exerce une action sur l'activité fonctionnelle du pneumogastrique.

A côté de ces travaux, on en trouve aussi un grand nombre qui apportent sur ce point des conclusions négatives.

PLUMIER-CLERMONT et GAROT après trois expériences dont deux sur des chiens ayant reçu de la morphine, concluent que l'insuline n'exerce ni par elle-même, ni par son action hypoglycémiante, la moindre influence sur l'appareil cardio-vasculaire.

CANNON, MAC IVER et BLISS, étudiant l'action de l'insuline sur des chats à cœur énervé, ont observé une accélération cardiaque.

Marcel LABBÉ, étudiant le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques avant et après le traitement par l'insuline pour apprécier l'action de son médicament sur le système neuro-végétatif, estime qu'on ne peut point dire que l'insuline soit un médicament vagotonisant.

Nous notons sur les observations publiées par cet auteur que le rythme cardiaque après injection d'insuline s'accélère, mais quelquefois ne change pas.

Nous pensons que l'on peut expliquer une partie de ces résultats contradictoires par l'emploi d'insulines de valeur physiologique très inégale, et en particulier par la présence d'une plus ou moins grande quantité de vagotonine dans les extraits pancréatiques utilisés par les divers auteurs.

Il n'est pas douteux que nombre de résultats obtenus avec les extraits pancréatiques insuliniens devraient être révisés en tenant compte de la notion de dualité hormonale de la sécrétion interne du pancréas, et en n'employant que des insulines totalement exemptes de vagotonine.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE  
SUR LE RYTHME CARDIAQUE CHEZ L'HOMME



## ACTION DE LA VAGOTONINE CHEZ L'HOMME

---

Ayant étudié l'action de la vagotonine sur le rythme cardiaque chez l'animal, nous l'avons recherchée chez l'homme.

Nous nous sommes adressée à des malades de l'asile de Maréville, à rythme cardiaque normal et nous avons utilisé à cet effet de la vagotonine Byla préparée suivant la technique de préparation de la vagotonine D, contrôlée et titrée physiologiquement, stérilisée et mise en ampoules pour les besoins de la clinique.

Les tableaux suivants indiquent les résultats que nous avons obtenus.

TABLEAU I

VAGOTONINE V.S. 69D2

| Nom et age             | Date<br>d'injection | Dose<br>de vagotonine | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| C..., 33 ans . . . . . | 15-5-34             | 1/5 mgr.              | 108             | 90              |
| H..., 39 ans . . . . . | 9-4-34              | 1/5 mgr.              | 78              | 72              |
|                        | 9-5-34              | 2/5 mgr.              | 70              | 52              |
| L..., 41 ans . . . . . | 26-4-34             | 1/5 mgr.              | 74              | 68              |
|                        | 5-4-34              | 2/5 mgr.              | 82              | 78              |
| M..., 39 ans . . . . . | 23-4-34             | 1/5 mgr.              | 60              | 54              |
|                        | 24-4-34             | 2/5 mgr.              | 60              | 52              |
| G..., 40 an . . . . .  | 23-4-34             | 1/5 mgr.              | 72              | 60              |
|                        | 24-4-34             | 2/5 mgr.              | 68              | 60              |
| G..., 38 ans . . . . . | 9-5-34              | 1/5 mgr.              | 60              | 52              |
|                        | 12-5-34             | 2/5 mgr.              | 60              | 52              |
| P..., 30 ans . . . . . | 15-5-34             | 1/5 mgr.              | 84              | 60              |
|                        | 17-5-34             | 2/5 mgr.              | 72              | 57              |
| L..., 32 ans . . . . . | 15-5-34             | 1/5 mgr.              | 63              | 60              |
|                        | 17-5-34             | 2/5 mgr.              | 66              | 60              |
| K..., 38 ans . . . . . | 14-5-34             | 1/5 mgr.              | 66              | 57              |
|                        | 15-5-34             | 2/5 mgr.              | 60              | 54              |
| C., 49 ans . . . . .   | 11-5-34             | 1/10 mgr.             | 74              | 60              |
|                        | 14-5-34             | 2/5 mgr.              | 72              | 60              |
| T..., 72 ans . . . . . | 13-6-34             | 2/5 mgr.              | 90              | 72              |
| M., 74 ans . . . . .   | 13-6-34             | 2/5 mgr.              | 132             | 102             |
| W..., 73 ans . . . . . | 13-6-34             | 2/5 mgr.              | 84              | 78              |
| Mme V..., 85 ans..     | 21-6-34             | 2/5 mgr.              | 120             | 100             |
| Mlle M..., 82 ans.     | 21-6-34             | 2/5 mgr.              | 126             | 114             |
| Mme P..., 64 ans..     | 21-6-34             | 2/5 mgr.              | 96              | 87              |
| Mme G..., 34 ans..     | 1-6-24              | 2/5 mgr.              | 100             | 90              |
|                        | 5-6-34              | 2/5 mgr.              | 90              | 70              |
| Mme J..., 29 ans..     | 26-5-34             | 1/5 mgr.              | 90              | 70              |

|                    |         |          |    |        |
|--------------------|---------|----------|----|--------|
| Mme D..., 58 ans.. | 5-6-34  | 2/5 mgr. | 95 | 80     |
|                    | 9-6-34  | 2/5 mgr. | 78 | 69     |
| Mme B..., 56 ans.. | 5-6-34  | 2/5 mgr. | 85 | 65     |
| Mme R..., 34 ans.. | 5-6-34  | 2/5 mgr. | 80 | 70     |
|                    | 9-6-34  | 2/5 mgr. | 72 | 72 (1) |
| Mme H..., 29 ans.. | 26-5-34 | 2/5 mgr. | 84 | 80     |
| Mme H..., 36 ans.. | 26-5-34 | 1/5 mgr. | 70 | 60     |
|                    | 28-5-34 | 2/5 mgr. | 70 | 53     |

(1) Malade très agitée.

· Le tableau I montre que :

1° L'injection de vagotonine provoque généralement un ralentissement du rythme cardiaque.

2° La valeur de ce ralentissement n'est pas proportionnelle à la quantité de vagotonine injectée. Elle est identique après l'injection de 1/5 et de 2/5 de mgr. (Loi du tout ou rien).

Nous avons cherché à établir la relation existant entre la durée d'action de la vagotonine sur la fréquence cardiaque, et la quantité de vagotonine injectée. Nous avons alors inscrit le rythme de 30 en 30 minutes après des injections de vagotonine de 1/20 de mgr. 1/10, 1/5 et 2/5 de mgr. par kg.

Le tableau suivant indique chez chaque malade la durée d'action de la vagotonine.

TABLEAU II

**Dose de 1/20 mgr. de vagotonine V.S. 69D2**

| Nom     | Rythme<br>avant |     | 30'<br>après |     | 1 heure<br>après |     | 1 h. 30<br>après |     | 2 heures<br>après |     |
|---------|-----------------|-----|--------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
|         | R               | ROC | R            | ROC | R                | ROC | R                | ROC | R                 | ROC |
| M. .... | 62              | 48  | 54           | 36  | 54               | 30  | 60               | 48  |                   |     |
| G. .... | 68              | 60  | 60           | 40  | 56               |     | 64               | 52  |                   |     |
| L. .... | 78              | 75  |              |     | 72               | 60  | 74               | 70  | 78                | 75  |
| H. .... | 81              | 78  | 72           | 60  | 76               |     |                  |     | 78                | 78  |
| C. .... | 72              | 60  | 66           | 46  | 64               | 50  |                  |     |                   |     |

Retour à la normale après 75'

**Dose de 1/10 mgr. de vagotonine V.S. 69D2**

| Nom     | Rythme<br>avant |     | 30'<br>après |     | 1 heure<br>après |     | 1 h. 30<br>après |     |
|---------|-----------------|-----|--------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
|         | R               | ROC | R            | ROC | R                | ROC | R                | ROC |
| M. .... | 64              | 50  | 58           |     | 56               | 30  | 58               | 38  |
| G. .... | 64              | 30  | 58           |     | 52               | 10  |                  |     |
| L. .... | 87              | 95  | 84           | 80  | 75               |     | 75               | 68  |
| H. .... | 78              | 78  | 69           | 60  | 72               | 60  |                  |     |
| C. .... | 72              | 58  | 56           | 30  | 60               | 40  |                  |     |
| G. .... | 70              | 48  | 64           | 40  | 60               | 40  | 66               | 48  |

| Nom     | 2 heures<br>après |     | 2 h. 30<br>après |     | 3 heures<br>après |     |
|---------|-------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
|         | R                 | ROC | R                | ROC | R                 | ROC |
| M. .... | 62                | 50  |                  |     |                   |     |
| G. .... | 52                |     | 60               |     | 62                | 36  |
| L. .... | 78                | 72  | 86               |     |                   |     |
| H. .... | 72                | 64  | 76               |     |                   |     |
| C. .... |                   |     | 60               | 50  | 64                | 54  |
| G. .... | 68                |     |                  |     |                   |     |

**Dose de 1/5 mgr. kgr. de vagotonine V.S. 69D2**

| Nom     | Rythme<br>avant |     | 30'<br>après |     | 1 heure<br>après |     | 1 h. 30<br>après |     |
|---------|-----------------|-----|--------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
|         | R               | ROC | R            | ROC | R                | ROC | R                | ROC |
| M. .... | 60              | 42  | 54           | 24  |                  |     | 56               | 30  |
| G. .... | 60              | 42  | 54           | 35  | 54               | 7   |                  |     |
| L. .... | 74              | 80  | 72           |     | 64               | 50  |                  |     |
| H. .... | 78              | 78  | 72           | 60  | 72               | 60  |                  |     |
| G. .... | 72              | 76  | 66           | 40  |                  |     | 60               | 36  |

| Nom     | 2 heures<br>après |     | 2 h. 30<br>après |     | 3 heures<br>après |     | 3 h. 30<br>après |     |
|---------|-------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|------------------|-----|
|         | R                 | ROC | R                | ROC | R                 | ROC | R                | ROC |
| M. .... |                   |     | 60               | 42  |                   |     |                  |     |
| G. .... | 52                |     | 52               |     | 56                | 26  | 60               | 42  |
| L. .... | 68                | 52  |                  |     |                   |     | 72               |     |
| H. .... | 70                | 48  |                  |     | 76                |     | 78               |     |
| G. .... | 62                | 38  | 66               | 46  |                   |     | 70               |     |

**Dose de 2/5 mgr. de vagotonine V.S. 69D2**

| Nom     | Rythme<br>avant |     | 30'<br>après |     | 1 heure<br>après |     | 1 h. 30<br>après |     | 2 heures<br>après |     |
|---------|-----------------|-----|--------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
|         | R               | ROC | R            | ROC | R                | ROC | R                | ROC | R                 | ROC |
| M. .... | 60              | 48  | 56           |     | 52               | 30  | 54               |     | 52                | 30  |
| G. .... | 60              | 48  | 54           |     | 54               | 40  | 52               | 7   | 54                |     |
| L. .... | 82              | 80  | 80           |     | 80               | 60  | 80               |     |                   |     |
| H. .... | 70              | 66  | 78           |     | 55               |     | 60               | 50  |                   |     |
| G. .... | 74              | 60  |              |     | 62               | 40  | 62               |     |                   |     |
| C. .... | 72              | 65  | 66           | 60  | 60               | 50  | 60               | 52  |                   |     |

| Nom     | 2 h. 30<br>après |     | 3 heures<br>après |     | 3 h. 30<br>après |     | 4 heures<br>après |     | 4 h. 30<br>après |     |
|---------|------------------|-----|-------------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|------------------|-----|
|         | R                | ROC | R                 | ROC | R                | ROC | R                 | ROC | R                | ROC |
| M. .... |                  |     | 54                | 30  |                  |     | 58                | 48  |                  |     |
| G. .... | 54               |     | 58                | 22  |                  |     | 60                |     |                  |     |
| L. .... | 78               | 60  |                   |     |                  |     | 80                | 76  |                  |     |
| H. .... | 56               | 40  | 54                |     | 52               |     | 54                | 40  | 66               |     |
| G. .... | 60               | 30  | 64                | 42  |                  |     | 70                | 60  |                  |     |
| C. .... | 63               | 50  |                   |     | 66               |     | 68                |     |                  |     |

(Le deuxième chiffre correspond au rythme cardiaque par minute, 10'' après la compression des globes oculaires.)

Il résulte de l'examen de ces tableaux :

Avec 1/20 de mgr., la durée d'action est d'environ 1 heure à 75 minutes ;

Avec 1/10 de mgr., la durée d'action est d'environ 2 heures à 2 h. 1/2 ;

Avec 1/5 de mgr., la durée d'action est d'environ 2 h. 1/2 à 3 heures ;

Avec 2/5 de mgr., la durée d'action est d'environ 3 h. 1/2 à 4 heures.

Etudiant systématiquement l'effet de la vagotonine chez les malades, nos expériences auraient été incomplètes si nous n'avions établi la dose inférieure limite, pour laquelle nous avons un ralentissement, c'est-à-dire la dose seuil. L'expérience nous montrant qu'avec 1/20 de mgr. par kg. de vagotonine, nous avons déjà une action vagotonisante qui durait une heure, nous avons injecté à plusieurs malades 1/30 de mgr. de vagotonine par kg.

Nous n'avons noté ni modification du rythme, ni modification du R.O.C. Il semble donc, que la dose de 1/20 de mgr. (pour la vagotonine employée) constitue bien la dose seuil chez l'homme.

Il est probable que ce seuil pourrait être abaissé par l'emploi de vagotonines plus purifiées.

En même temps que le rythme cardiaque nous avons étudié l'évolution du R.O.C.

Le tableau II nous montre que l'action cardio-modératrice de la compression des globes oculaires est parallèle à la durée du ralentissement du rythme cardiaque. Elle est proportionnelle à la quantité de vagotonine injectée et le R.O.C. redevient normal quand l'action cardio-modératrice de la vagotonine est terminée.

---



TROISIÈME PARTIE

ESSAI D'ANALYSE DU MÉCANISME  
DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE  
SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE



## TROISIÈME PARTIE

---

Des résultats précédemment exposés, il résulte que la vagotonine exerce une action indiscutable sur le rythme cardiaque. L'administration de cette hormone est généralement suivie, aussi bien chez l'animal, anesthésié ou non, que chez l'homme, d'un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Comment peut-on interpréter cette action de la vagotonine et quel est le mécanisme de cette action?

Il nous paraît indispensable d'envisager brièvement deux ordres de faits pouvant expliquer le mécanisme d'action de la vagotonine: ou bien elle agit directement sur l'organe lui-même, ou son système nerveux intrinsèque, ou bien son action s'exerce par l'intermédiaire de l'innervation extrinsèque cardiaque.

### I. — ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LA FRÉQUENCE DU CŒUR ISOLÉ

Des expériences effectuées sur le cœur isolé de grenouille par Y. PORCHER, dans le laboratoire du Professeur SANTENOISE n'ont pas permis de mettre en évidence une action bien nette de la vagotonine sur le rythme cardiaque. Le cœur isolé était monté

suivant le procédé de STRAUB et ses battements enregistrés sur un cylindre inscripteur. L'adjonction de vagotonine dans le liquide de la canule de Straub n'a jamais été suivie d'une modification notable de la fréquence des contractions, ou bien les modifications qu'on observait éventuellement pouvaient être plutôt attribuées à la variation du pH des solutions des liquides de Ringer, variations produites par la dissolution de l'extrait vagotonisant, dont certains échantillons étaient assez fortement acides.

M<sup>lle</sup> HENNEQUIN, dans le laboratoire de M. le Professeur LAMBERT, ayant bien noté une action de la vagotonine sur l'inotropisme du cœur isolé de grenouille, suivant le procédé de STRAUB, ne signale pas d'action caractéristique sur la fréquence des battements (Réunion de l'Association des Physiologistes de Nancy, de mai 1934).

## II. — ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE CŒUR ÉNERVÉ DU CHIEN (IN SITU)

Il nous a paru intéressant d'étudier si l'administration de vagotonine était suivie d'une modification de la fréquence cardiaque chez le chien, dont on aurait privé préalablement le cœur de son innervation extrinsèque.

Dans ce but il a été procédé à l'expérience suivante :

Chez le chien chloralosé, dont on enregistre la pression carotidienne à l'aide du kymographe de Ludwig, on pratique une incision médiane de la peau

au niveau de la trachée jusqu'au rebord supérieur du sternum. On dégage le tronc vasculo nerveux (carotide primitive et tronc vagosympathique), on le soulève légèrement et on suit sur sa face postérieure jusqu'à l'atteinte du ganglion stellaire correspondant.

„Avec une pince de Pean on attire le ganglion stellaire. En procédant avec précaution, et sur des animaux de taille moyenne, on arrive plus ou moins facilement à atteindre même le premier ganglion thoracique. On procède alors à l'arrachement de tous ces éléments nerveux. La même technique est appliquée ensuite du côté opposé. On termine l'opération par la section des pneumogastriques. En cas de pneumothorax on établit la respiration artificielle, on suture la plaie, ce qui permet de rétablir la respiration spontanée de l'animal.

Voici deux exemples des faits expérimentaux que nous avons ainsi pu observer :

#### EXPÉRIENCE I

8 décembre 1934. — N° 1686.

Chien de 14 kg.

Chloralosé à 11 h. 35 (170 cc.).

Ablation des ganglions stellaires.

Section des X.

17 h. 25. Rythme cardiaque = 132.

17 h. 30. 5 mgr. V.S. 95D2 en injection intraveineuse.

18 h. Rythme cardiaque = 102.

EXPÉRIENCE II

7 mars 1935. — N° 1751.

Chien de 8 kg. 300.

Chloralosé à 14 h. 25.

Pression carotidienne gauche.

16 h. R. = 126.

16 h. 45. Injection de 2 mgr. par kg. de V.S. 95D2.

17 h. R. = 126.

18 h. R. = 138.

18 h. 55. R. = 126.

Ainsi, après suppression de tout le système extrinsèque, un animal a présenté un ralentissement cardiaque net, tandis que chez l'autre, le rythme cardiaque ne s'est pas modifié, après administration de vagotonine.

L'apparition relativement tardive, de la modification du rythme fait supposer que pas plus chez l'animal à sang chaud, que chez la Grenouille, la vagotonine n'exerce d'action directe sur les facteurs de cardio-modération intra-cardiaques.

SANTENOISE et ses collaborateurs, ayant montré que l'injection de vagotonine est suivie au bout d'un certain temps d'importantes modifications des équilibres humoraux (élévation du pH, abaissement de la réserve alcaline, accroissement du taux de l'oxygène, diminution légère de la glycémie, abaissement du taux du calcium, élévation du taux de potassium), il n'est pas illogique de penser que certaines de ces modifications sont capables d'influencer les régulateurs intra-cardiaques de la fréquence ventriculaire.

### III. — RÔLE DU PNEUMOGASTRIQUE

De nombreux travaux de SANTENOISE et ses collaborateurs ont mis en évidence l'action importante exercée par la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale.

Cette action est particulièrement nette, dans le domaine cardiaque.

#### *1° Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque*

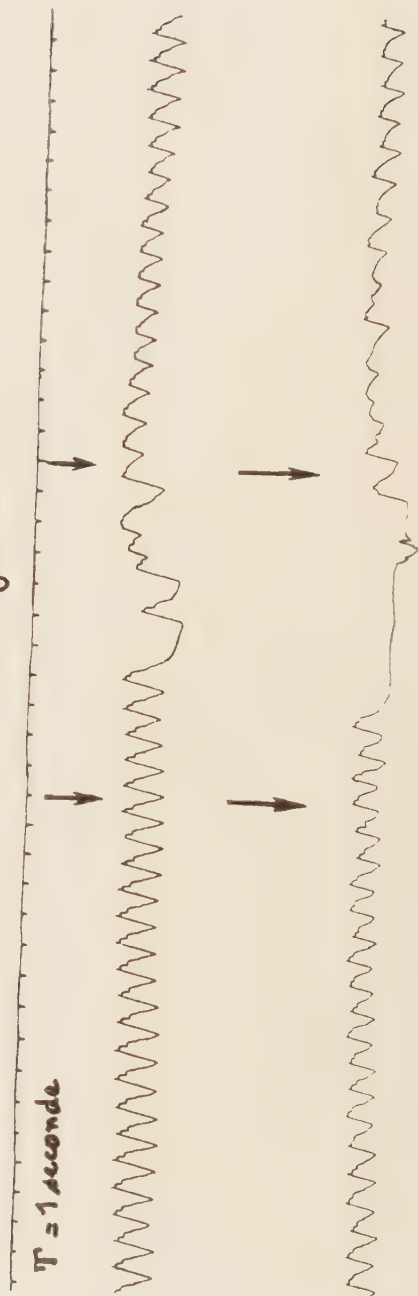
La compression des globes oculaires provoque chez l'homme aussi bien que chez l'animal un ralentissement du rythme cardiaque. Ce phénomène a été bien mis en évidence par les travaux d'ASCHNER et de DAGNINI (1908). Il est surtout utilisé en clinique pour interroger le tonus et l'excitabilité du vâgue.

Nous avons recherché le R.O.C. suivant la technique indiquée par D. SANTENOISE (1924): la compression digitale des globes oculaires doit être relativement forte et suffisante pour produire un effet maximum de cardio-modération.

Nous avons déjà noté précédemment que l'action cardio-modératrice de la compression des globes oculaires chez l'homme non anesthésié était augmenté après injection de vagotonine (voir tracé I) et qu'il existait un rapport entre la quantité de vagotonine injectée et la durée d'augmentation du R.O.C. (Voir tableau II, page 46).

Chez le lapin non anesthésié, nous avons observé des résultats du même ordre. Après administration de vagotonine, nous notons une augmentation très nette

R.O.C. avant vagotonine



R.O.C. après vagotonine

TRACÉ I M. X... : augmentation nette du R.O.C. 45' après injection sous-cutanée d'une ampoule de vagotonine (20 mg.)

et souvent considérable du ralentissement cardiaque pendant la compression des globes oculaires.

Exemple :

18 août 1931. — N° 826 (Tracés II et III).

Lapin ♂ de 2,180 kg.

Pression carotidienne droite.

15 h. 10. R.O.C. 37/16.

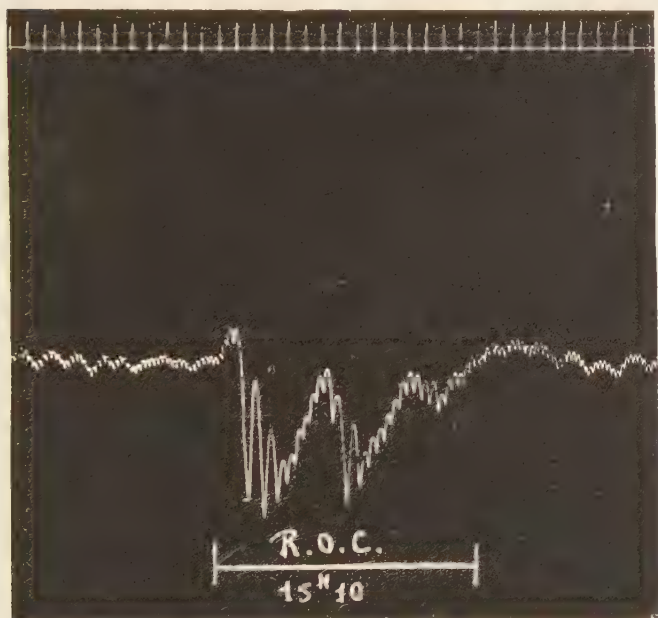
15 h. 35. R.O.C. 38/24.

15 h. 40. Injection sous-cutanée de 1/20° de mgr. par kg. de vagotonine D.S. 1618.

16 h. R.O.C. 38/9 bien augmenté.

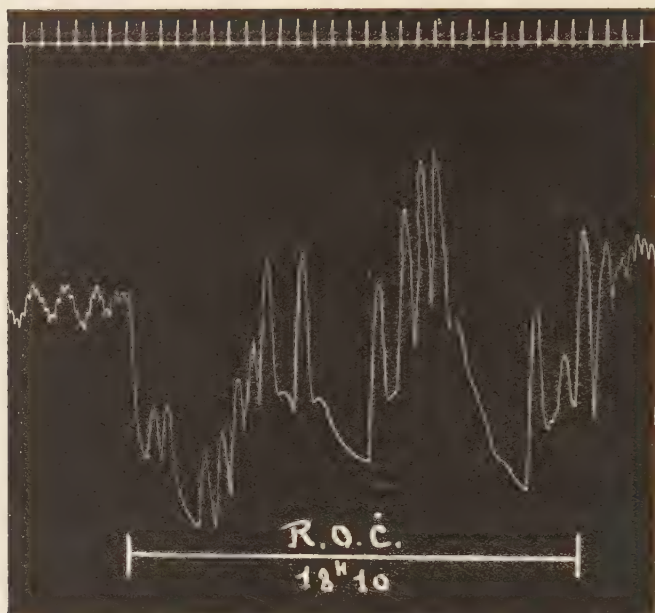
17 h. R.O.C. 35/8.

18 h. 10. R.O.C. 33/9 réflexe bien augmenté, avec arrêts cardiaque de 4 à 5".



TRACÉ II 18 août 1931. — N° 826

Lapin ♂ de 2,180 kg. R.O.C. avant injection de vagotonine



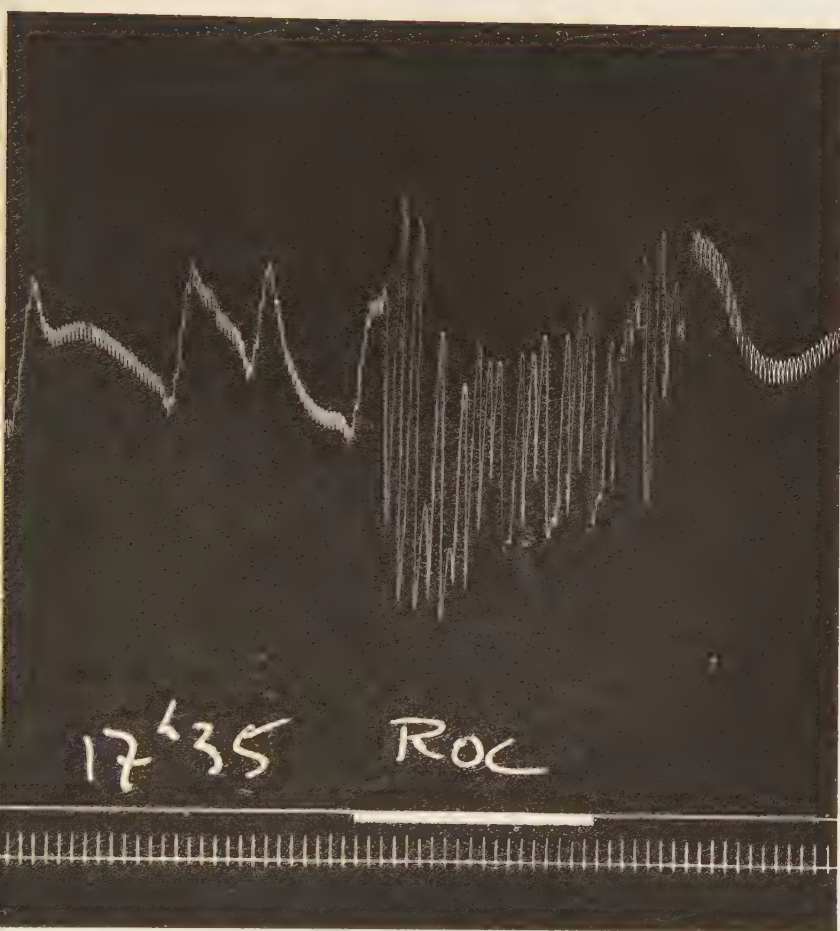
TRACÉ III

Même animal

R.O.C. 2 h. 30 après injection sous-cutanée de  $1/20^e$  mg./kg. de vagotonine D S 161 ♂: arrêts cardiaques de plusieurs secondes

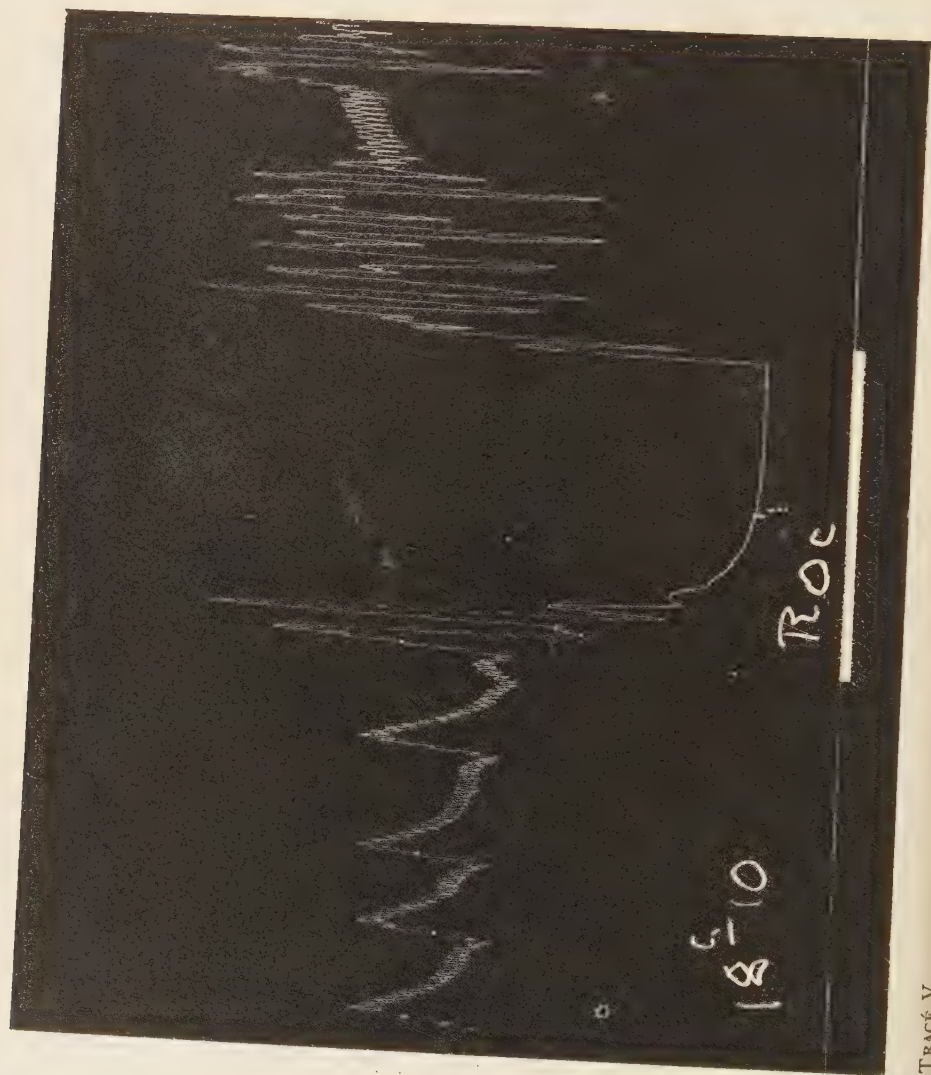
Cet effet cardiomodérateur est particulièrement net chez le chien anesthésié au chloralose ou au pernocton en injection sous-cutanée. Ces deux substances n'exerçant aucune action propre sur les centres réflexes vagues et l'ensemble pneumogastrique-cœur, permettent l'étude correcte de l'excitabilité réflexe vagale.

L'exemple suivant nous donne une idée de cette action de la vagotonine sur le R.O.C. chez le chien (Tracés IV et V).



TRACÉ IV

6 mai 1932. — N° 1074  
Chien chloralosé. — R.O.C. avant vagotonine



TRACÉ V

Même chien — ROC

6 mai 1932. — N° 1074.

Chien de 20 kg.

Cholralose: 14 h. 50.

Inscription de la pression fémorale au kymographe de Ludwig.

17 h. 35. R.O.C. = 10 (en 10").

17 h. 50. Injection intraveineuse de 50 cgr. de vagotonine  
V.S. 8D.

18 h. 10. R.O.C. arrêt de 20".

\*  
\* \*

Les auteurs n'étant pas d'accord sur la valeur du réflexe oculo-cardiaque comme procédé d'investigation physiologique, les recherches suivantes furent faites à l'aide d'excitation électrique des nerfs avec la bobine de Du Bois Raymond. Nous étudierons successivement l'effet de ces excitations sur le nerf laryngé supérieur, le nerf de Cyon, et le nerf de Héring.

L'excitant électrique permet de doser les excitations, de les répéter avec la même intensité; les conditions d'expérience étant les mêmes, il permet une comparaison des résultats obtenus.

*2° Action de la vagotonine  
sur l'effet cardio-modérateur  
de l'excitation faradique du bout central  
du nerf laryngé supérieur*

FRANÇOIS-FRANCK a montré que l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur avec une excitation faradique d'intensité suffisante, provoque un

ralentissement du rythme cardiaque par l'intermédiaire du vague.

Néanmoins, chez certains animaux, cet effet cardio-modérateur est très peu accusé.

Le nerf laryngé supérieur est soigneusement isolé, assez loin du pneumogastrique et de la bifurcation carotidienne pour éviter la diffusion de l'excitation, soit vers le vague, en produisant ainsi un effet cardio-modérateur direct, soit vers le sinus carotidien, ce qui risquerait de déclencher des réflexes cardio-modérateurs par excitation du nerf de Héring.

Le nerf est ensuite chargé sur l'électrode excitatrice et la plaie refermée pour éviter le dessèchement du nerf.

C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) ont montré que l'injection de vagotonine détermine une augmentation d'excitabilité vagale traduite par l'accroissement des effets cardio-modérateurs de l'excitation faradique du nerf laryngé supérieur, ainsi que l'abaissement du seuil (intensité minima d'excitation pour laquelle on obtient un effet appréciable) nécessaire pour déclencher la cardio-modération.

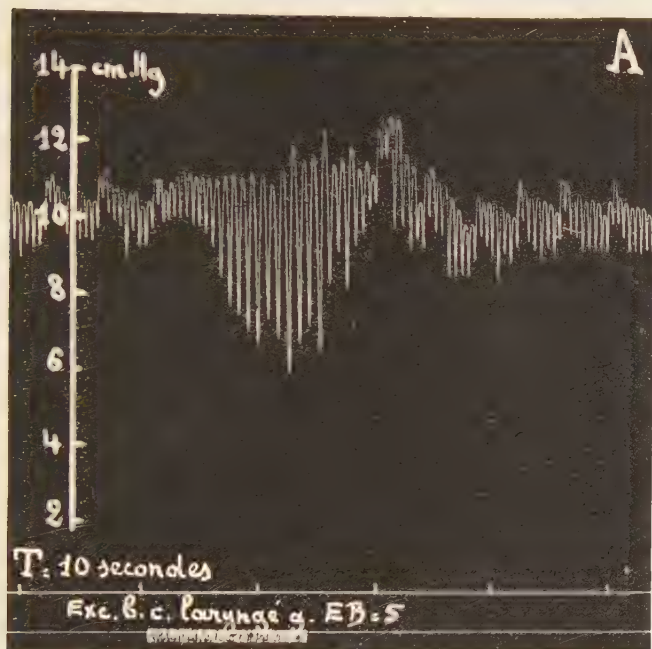
Voici un exemple de cet accroissement de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur à la suite de l'administration de vagotonine.

(1) FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur, réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 106.

7 septembre 1933. — N° 1436 (Cf. tracés VI et VII).

Chien ♂ de 6 kg.

14 h. 15. Anesthésie au chloralose.



TRACÉ VI

7 septembre 1933. — N° 1436

Chien ♂ de 6 kg.

Excitation du bout central du nerf laryngé supérieur avant vagotonine

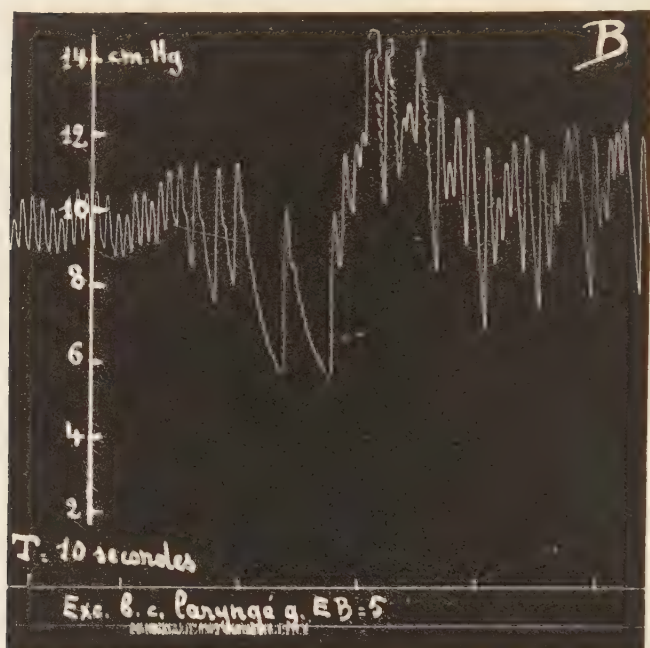
Effet cardio-modérateur minime

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf laryngé supérieur gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation du nerf au moyen de la bobine de Du Bois Reymond,

15 h. 10. R.O.C. 25/14.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B. (1): 5.  
Effet cardio-modérateur peu marqué.



TRACÉ VII

Même animal

Même excitation du bout central du nerf laryngé supérieur  
après injection de vagotonine

Augmentation considérable de la cardio-modération ainsi provoquée

15 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr. par  
kg. de vagotonine V. S. 63D2.

16 h. R.O.C. 20/10.

16 h. 30. Chloralose: 0 gr. 30.

(1) E.B. = Ecartement des bobines de l'appareil de Du Bois Reymond.

16 h. 45. R.O.C. 16/9.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B.: 5.  
Effet cardio-modérateur assez nettement augmenté.

17 h. 20. R.O.C. 14/9.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B.: 5.  
avec arrêt cardiaque de 3", effet cardio-modérateur fortement augmenté.

17 h. 45. R.O.C. 14/9.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B.: 5.  
avec arrêt cardiaque de 2".  
E.B. = écartement de la bobine de Du Bois Reymond.

### *3° Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur*

*de l'excitation faradique du nerf dépresseur de Cyon*

L'administration de vagotonine est suivie chez le lapin d'un accroissement important des effets cardio-modérateurs de l'excitation faradique du nerf de Cyon.

On isole les trois nerfs du cou, dont deux sont frêles, et on les charge sur des fils d'attente. La pression carotidienne enregistrée, on excite les deux filets grêles; l'excitation de l'un deux déclanche le réflexe dépresseur: c'est le nerf de Cyon.

On sectionne ensuite le nerf de Cyon, et on charge le bout central sur l'électrode excitatrice (l'excitation du bout périphérique donne parfois un effet cardio-modérateur dû à la présence de fibres nerveuses appartenant au pneumo-gastrique et intimement lié au nerf de Cyon (RÆVER, 1869) (HÉRING, 1894).

L. MERKLEN, D. SANTENOISE, M. VIDACOVITCH

(Société de Biologie, 20 février 1932) ont constaté que chez les lapins après vagotonine des excitations avec le même écartement de bobine, la même fréquence et la même durée d'excitation déclanchaient des ralentissements bien plus marquées qu'avant l'administration de l'hormone.

Ces auteurs notent que « l'étude de la composante vagale du réflexe de Cyon montre un parallélisme net entre le ralentissement du réflexe dépresseur et le ralentissement du réflexe oculo cardiaque ».

M. le Professeur LAMBERT a signalé dans une communication verbale à la Société de Biologie le 20 février 1932 des résultats identiques.

Nous rapportons quelques effets de la vagotonine sur le réflexe de Cyon.

7 janvier 1932. — N° 948 *bis* (Cf. tracés VIII et IX).

Lapin ♀ de 2,950 kg., à jeun depuis 24 heures.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche que l'on charge sur un exciteur double pour excitation au moyen de la bobine de Du Bois Reymond.

15 h. R.O.C. 44/35.

15 h. 15. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".

E.B.: 8, pas d'effet cardio-modérateur.

15 h. 55. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".

E.B.: 2, effet peu net.

16 h. Injection sous-cutanée de 1/20 mg./kg. de vagotonine V.S. 12D, fraction B.

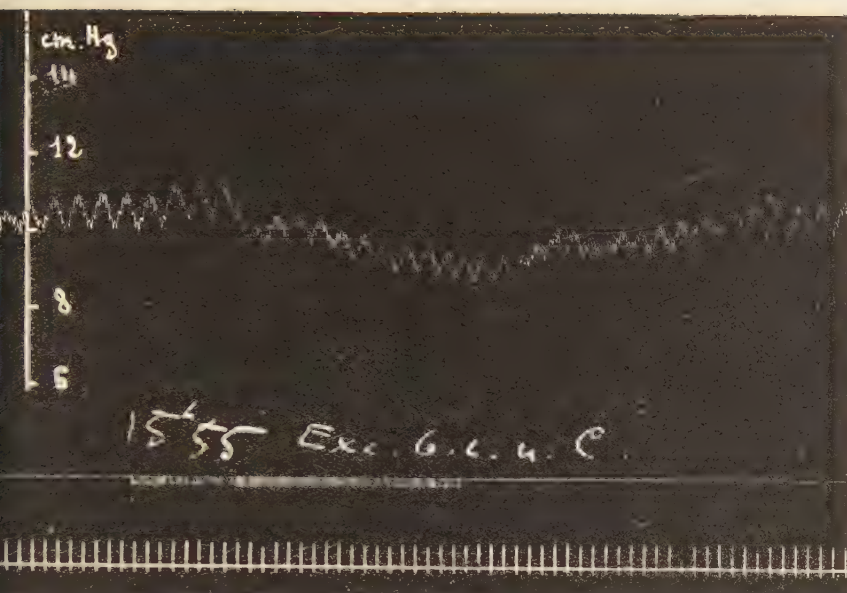
17 h. 35. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".

E.B.: 2, effet identique.

18 h. 30. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".

E.B.: 2, effet cardio-modérateur très nettement augmenté.

R.O.C. 32/14, très augmenté.

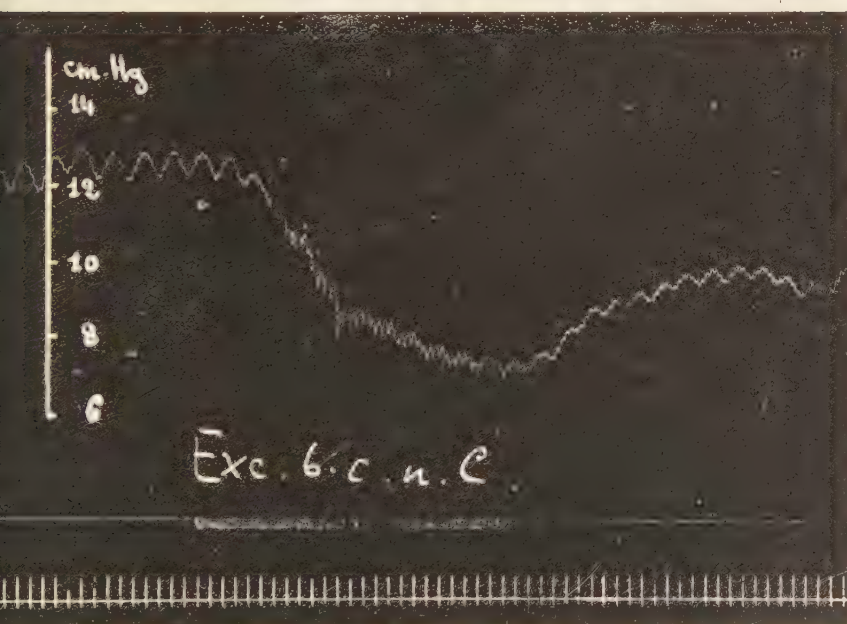


ACÉ VIII

7 janvier 1932. — N° 948 bis

Lapin ♀ de 2,950 kg.

Excitation faradique du nerf de Cyon avant vagotonine

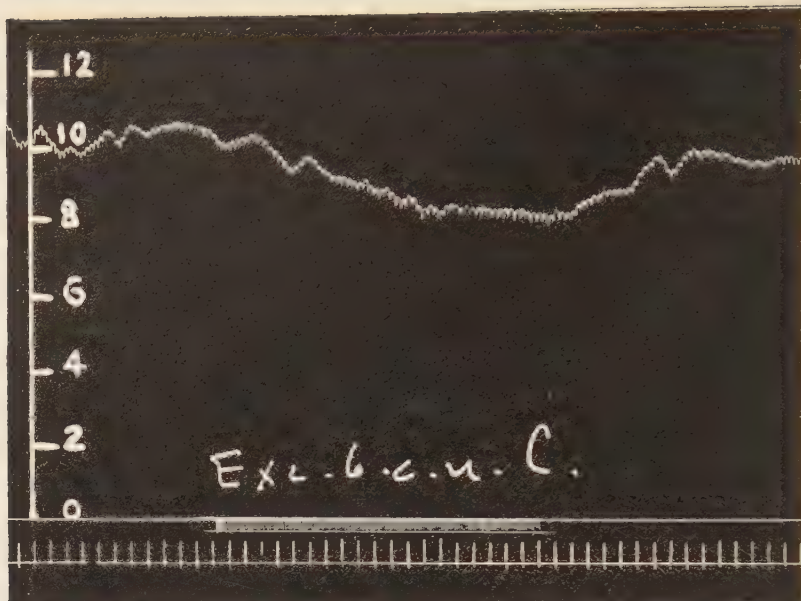


TRACÉ IX

Même animal

Même excitation du nerf de Cyon après vagotonine

Augmentation nette de l'effet cardio-modérateur

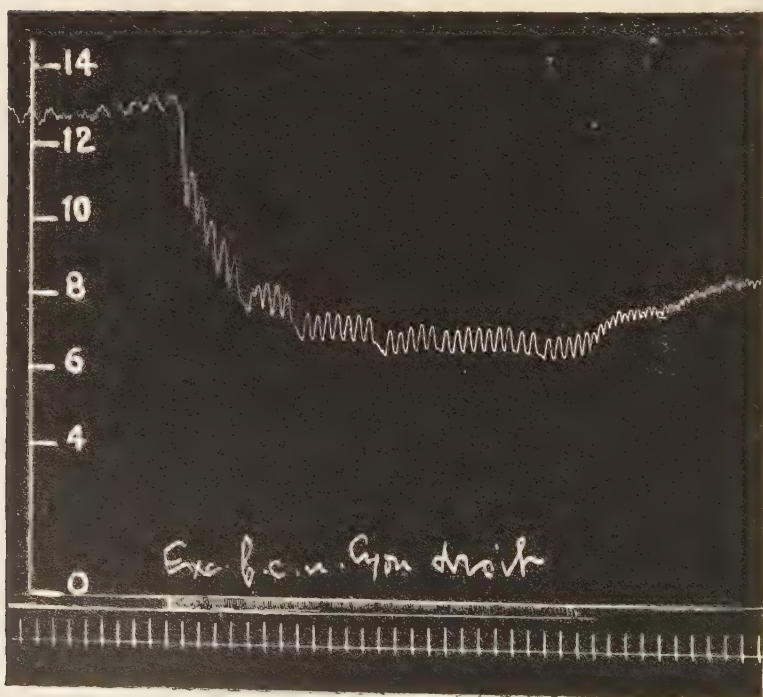


TRACÉ X

6 février 1932. — N° 978

Lapin ♀ de 2,850 kg.

Excitation du bout central du nerf de Cyon avant vagotonine



TRACÉ XI

Même animal

Même excitation du nerf de Cyon après vagotonine  
Augmentation considérable de l'effet cardio-moderateur  
du réflexe de Cyon

6 février 1932. — N° 978 (Cf. tracés X et XI).

Lapin ♀ de 2,850 kg., à jeun depuis 24 heures.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de Du Bois Reymond.

15 h. 35. R.O.C. 26/18.

15 h. 40. Excitation du bout central du nerf de Cyon gauche: 20". E.B.: 8, effet cardio-modérateur nul.

16 h. 5. R.O.C. 28/16.

16 h. 30. Injection sous-cutanée de 1/20 mgr. par kg. de V.S. 16D.

17 h. R.O.C. 38/13, légèrement augmenté.

19 h. 45. R.O.C. 36/11, très augmenté.

20 h. 10. Excitation du nerf de Cyon gauche: 20". E.B.: 8, effet cardio-modérateur très augmenté.

*4° Action de la vagotonine  
sur l'effet cardio-modérateur  
de l'excitation du nerf de Héring*

Le nerf de Héring est constitué par l'ensemble des filets nerveux partant du sinus carotidien et dont l'excitation faradique centripète déclanche un ralentissement cardiaque et de l'hypotension artérielle par suite de la dilatation de la presque totalité des vaisseaux de l'organisme.

H. HÉRING et C. HEYMANS ont mis en évidence le rôle important de ce réflexe sur la régulation de la tension artérielle et sur le maintien du tonus parasympathique.

Ces effets sont considérablement augmentés après injection de vagotonine.

L'isolement du nerf de Héring se fait selon la technique suivante :

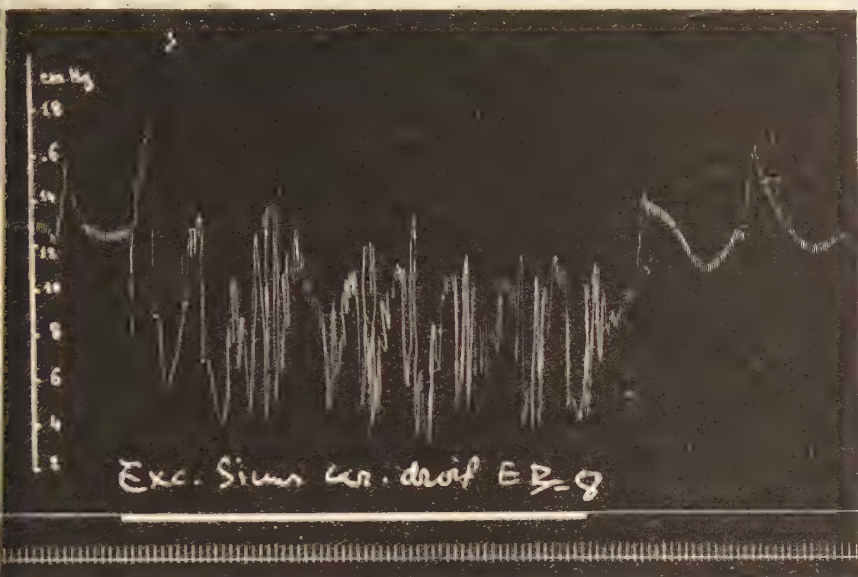
Sur le chien anesthésié, on pratique une incision médiane de la peau au niveau du larynx. L'incision est prolongée en haut afin de bien dégager la région. On sectionne entre deux ligatures toutes les veines qui croisent la région de la bifurcation carotidienne, ainsi que tous les filets nerveux (filets pharyngiens, rameau descendant de l'hypoglosse, etc...). On libère alors la carotide primitive de sa gaine ainsi que du pneumogastrique, et on la dissèque prudemment. En soulevant la carotide primitive avec précaution, on poursuit la libération de cette artère en ses branches terminales, en isolant avec soin du pneumogastrique et du laryngé supérieur. On lie et on sectionne l'artère occipitale et les artères pharyngiennes. A ce moment il est facile d'apercevoir et d'isoler le nerf de Héring qui est chargé sur les électrodes excitatrices.

La pression artérielle prise généralement à la fémorale est inscrite à l'aide du kymographe de Ludvig.

Etudiant l'excitabilité faradique du nerf de Héring chez le chien, H. BERNARD et F.-P. MERKLEN (1) (1932) rapportent les résultats suivants :

1° « L'injection de vagotonine par voie intraveineuse chez le chien est suivie dans certains cas d'une augmentation très nette de la cardio-modération consécutive à l'excitation électrique du nerf de Héring. C'est ainsi qu'avec la même excitation : avec un écartement de bobine de 8 cm. qui ne provoquait qu'une

(1) BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 521.



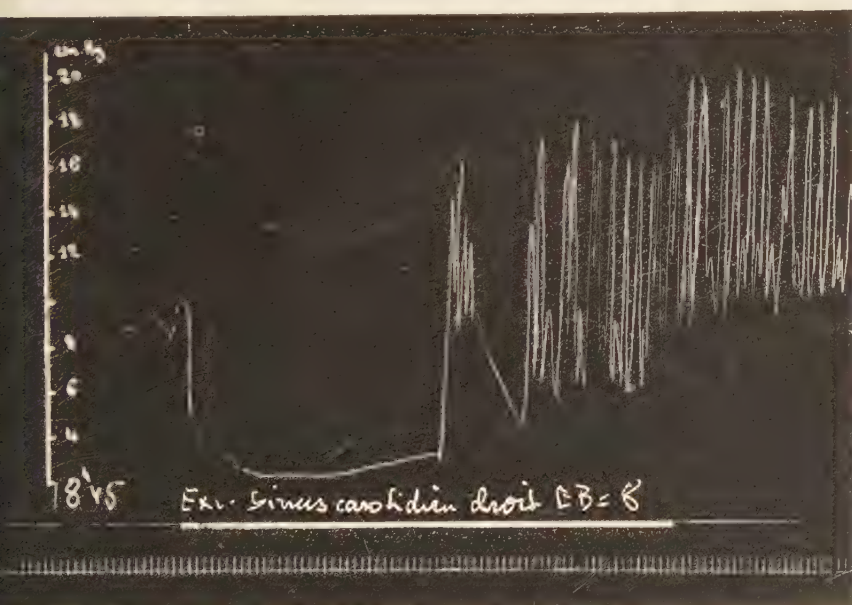
TRACÉ XII

In *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 522.

6 mai 1932. — N° 1074

Chien ♂ de 20 kg.

Excitation faradique du nerf de Héring avant vagotonine



TRACÉ XIII

In *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 523.

Même animal

Même excitation faradique du nerf de Héring  
après injection de vagotonine

bradycardie modérée sans pause cardiaque nette une heure environ après l'injection de 2 cgr. 5 par kg. de vagotonine, on enregistre un arrêt cardiaque de 30" suivi d'une bradycardie persistante. »

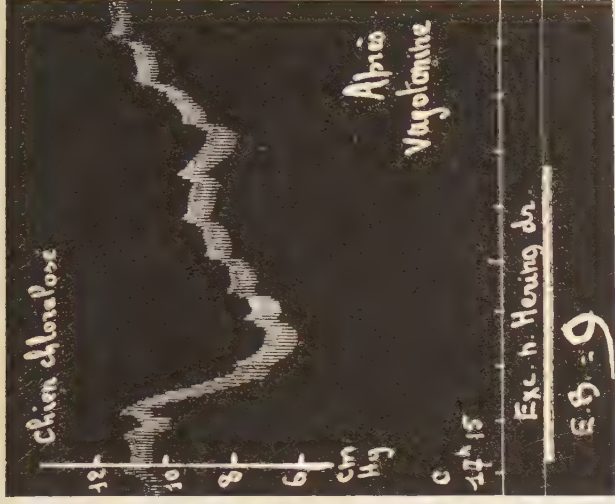
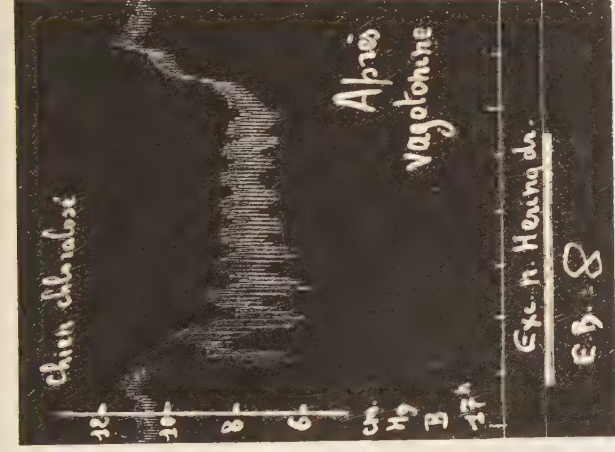
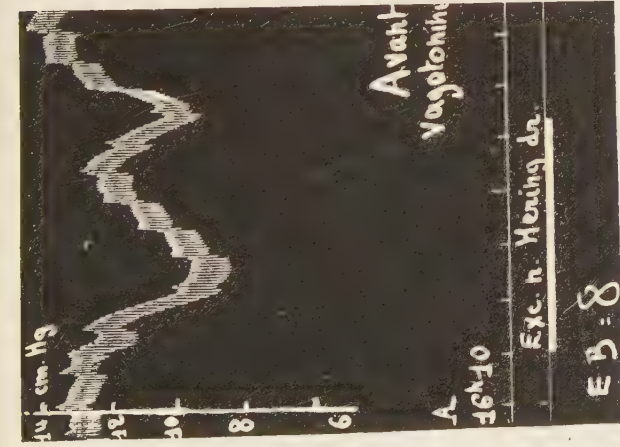
Les deux figures ci-contre que nous empruntons à ces auteurs rendent compte de la netteté de la différence entre les réactions obtenues avant et après la vagotonine (Cf. tracés XII et XIII).

2° « L'administration de vagotonine abaisse le seuil du réflexe cardio-modérateur. En effet, après injection de cette hormone, la même excitation qui avant vagotonine n'était suivie d'aucun effet cardio-modérateur ou d'un effet juste appréciable, provoque un effet cardio-modérateur très nettement augmenté, quelquefois même considérable. Pour avoir à peu près le même effet cardio-modérateur qu'avant vagotonine, il suffit de provoquer une excitation avec un courant nettement inférieur (éloignement plus grand de la bobine). » (Cf. tracé XIV).

Ces résultats furent confirmés par SANTENOISE et ses collaborateurs dans un grand nombre d'expérience.

5° *Action de la vagotonine sur les lois de sommation des effets cardio-modérateurs de l'excitation du nerf de Cyon et du nerf de Héring*

L'emploi des méthodes électro-physiologiques de L. LAPIQUE dans l'étude de l'excitabilité réflexe a permis à D. SANTENOISE et à ses collaborateurs de préciser le mécanisme d'action de la vagotonine dans



#### TRACÉ XIV

1<sup>er</sup> novembre 1933. — N° 1453  
Chien ♂ de 12 kg.

Excitation du nerf de Héring  
(40". E.B.: 8)

Effet cardio-modérateur  
très peu marqué

Même animal

Excitation du nerf de Héring  
(40". E.B.: 8) après vagotonine

Effet cardio-modérateur très net

Même animal

Excitation du nerf de Héring (40". E.B.:

9) après vagotonine. L'effet est le même pour un écartement des bobines plus grand; pour obtenir un effet comparable à E.B.: 8 avant vagotonine, il faut un écartement de bobine plus grand.

l'augmentation des effets réflexes par excitation du nerf de Cyon et du nerf de Héring.

L. LAPIQUE a montré (1912) que dans le cas des nerfs itératifs, la chronaxie caractérise l'excitabilité du nerf tandis que les lois de sommation (loi des nombres et loi d'intervalles) caractérisent l'appareil d'aboutissement; lorsqu'il s'agit de l'étude d'un réflexe, les lois de sommation de la voie afférente caractérisent l'excitabilité du centre réflexe.

Or, D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH, en appliquant ces données, ont pu montrer que l'action de la vagotonine se caractérise principalement par un aplatissement des lois d'intervalles et des nombres de la voie afférente du réflexe de Cyon et de Héring, sans modification notable ni de la chronaxie de la voie efférente, ni de la chronaxie de la voie efferente pneumogastrique, ni des lois de sommation de l'appareil pneumogastrique cœur; ces dernières peuvent même se redresser légèrement sans que l'effet réflexe soit diminué.

Nous donnons à titre d'exemple les protocoles et les graphiques de quelques expériences, empruntés à la thèse NETTRE, où on trouvera d'ailleurs de plus amples détails à ce sujet.

4 octobre 1932. — N° 1220.

Chien ♀ de 14,800 kg.

10 h. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale droite.

Préparation du nerf de Héring droit et du nerf pneumogastrique droit, que l'on charge chacun sur un fil d'argent (électrodes négatives); électrode positive dans les muscles du cou, entre les deux électrodes négatives.

13 h. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,10 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres:  $\epsilon$ : 1/12; c.: 10 mf.

|         |       |    |    |    |   |   |
|---------|-------|----|----|----|---|---|
| Nombres | ..... | 36 | 24 | 12 | 5 | 2 |
|---------|-------|----|----|----|---|---|

|          |       |    |    |       |   |   |
|----------|-------|----|----|-------|---|---|
| Voltages | ..... | 11 | 11 | > 110 | / | / |
|----------|-------|----|----|-------|---|---|

13 h. 30. Nerf pneumogastrique:

Capacité chronaxique: 0,10 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres:  $\epsilon$ : 1/12; c.: 10 mf.

|         |       |    |    |    |    |
|---------|-------|----|----|----|----|
| Nombres | ..... | 48 | 36 | 24 | 12 |
|---------|-------|----|----|----|----|

|          |       |      |      |      |       |
|----------|-------|------|------|------|-------|
| Voltages | ..... | 27,5 | 27,5 | 30,2 | > 110 |
|----------|-------|------|------|------|-------|

14 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mg./kg. de vagotonine V.S. 26D2.

15 h. 5. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,12 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres:  $\epsilon$ : 1/12; c.: 10 mf.

|         |       |    |    |    |   |   |
|---------|-------|----|----|----|---|---|
| Nombres | ..... | 36 | 24 | 12 | 5 | 2 |
|---------|-------|----|----|----|---|---|

|          |       |    |   |      |    |     |
|----------|-------|----|---|------|----|-----|
| Voltages | ..... | 11 | / | 27,5 | 55 | 110 |
|----------|-------|----|---|------|----|-----|

15 h. 15. Nerf pneumogastrique:

Capacité chronaxique: 0,10 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres:  $\epsilon$ : 1/12; c.: 10 mf.

|         |       |    |    |    |    |
|---------|-------|----|----|----|----|
| Nombres | ..... | 48 | 36 | 24 | 12 |
|---------|-------|----|----|----|----|

|          |       |      |      |      |     |
|----------|-------|------|------|------|-----|
| Voltages | ..... | 27,5 | 27,5 | 30,2 | 110 |
|----------|-------|------|------|------|-----|

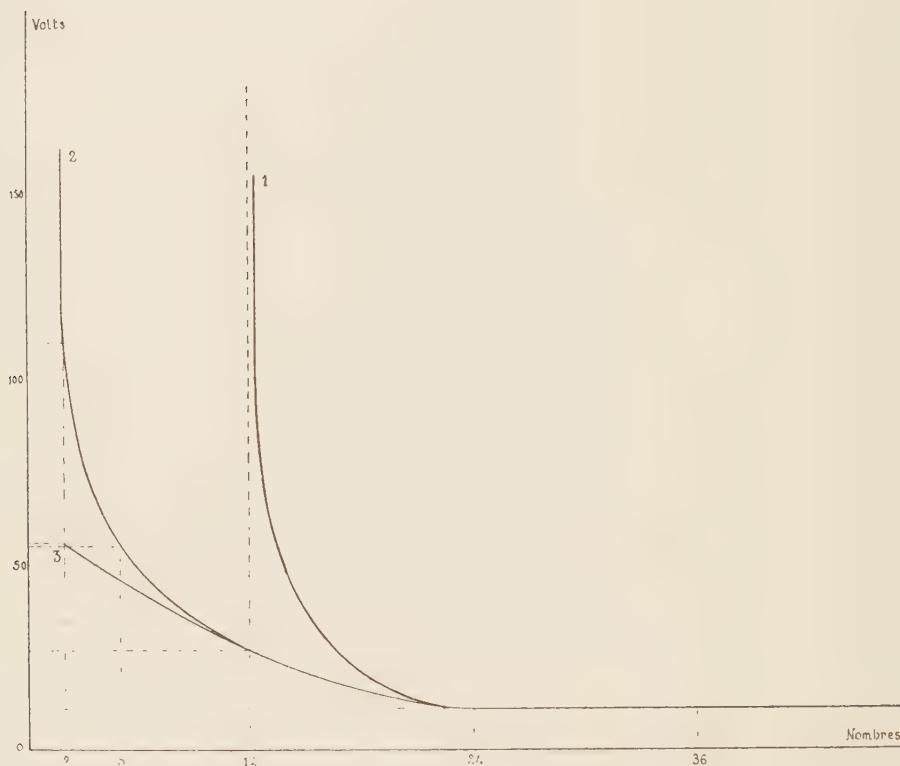
15 h. 25. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,12 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres:  $\epsilon$ : 1/12; c.: 10 mf.

|         |       |    |    |    |   |   |
|---------|-------|----|----|----|---|---|
| Nombres | ..... | 36 | 24 | 12 | 5 | 2 |
|---------|-------|----|----|----|---|---|

|          |       |    |    |      |    |    |
|----------|-------|----|----|------|----|----|
| Voltages | ..... | 11 | 11 | 27,5 | 44 | 55 |
|----------|-------|----|----|------|----|----|



TRACÉ XV

4 octobre 1932. — N° 1220

Chien ♀ de 14,800 kg.

Nerf de Héring

Loi des nombres: 1, avant vagotonine; 2, 30' après vagotonine

3, 50' après vagotonine

30 octobre 1934. — N° 1661 (Cf. tracé XVI).

Chien ♂ de 13 kg.

14 h. 15. Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

15 h. 15. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,3 mf; chronaxie: 1510.

Loi des intervalles: c.: 10 mf; temps de sommation: 3".

|                |      |     |     |     |     |   |
|----------------|------|-----|-----|-----|-----|---|
| Intervalles .. | 1/12 | 1/8 | 1/6 | 1/4 | 1/2 | 1 |
|----------------|------|-----|-----|-----|-----|---|

|               |    |    |    |    |    |     |
|---------------|----|----|----|----|----|-----|
| Voltages .... | 20 | 22 | 30 | 40 | 70 | 150 |
|---------------|----|----|----|----|----|-----|

Loi des nombres: c.: 10 mf; 1/12.

|              |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------------|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Nombres .... | 60 | 36 | 24 | 12 | 6 | 3 | 2 | 1 |
|--------------|----|----|----|----|---|---|---|---|

|               |    |    |    |    |     |   |   |   |
|---------------|----|----|----|----|-----|---|---|---|
| Voltages .... | 20 | 20 | 30 | 40 | 120 | / | / | / |
|---------------|----|----|----|----|-----|---|---|---|

18 h. 15. Injection intraveineuse de 2 mg./kg. de vagotonine V.S. 951D2.

19 h. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,3 mf; chronaxie: 1510.

Loi des intervalles: c.: 10 mf; temps de sommation: 2".

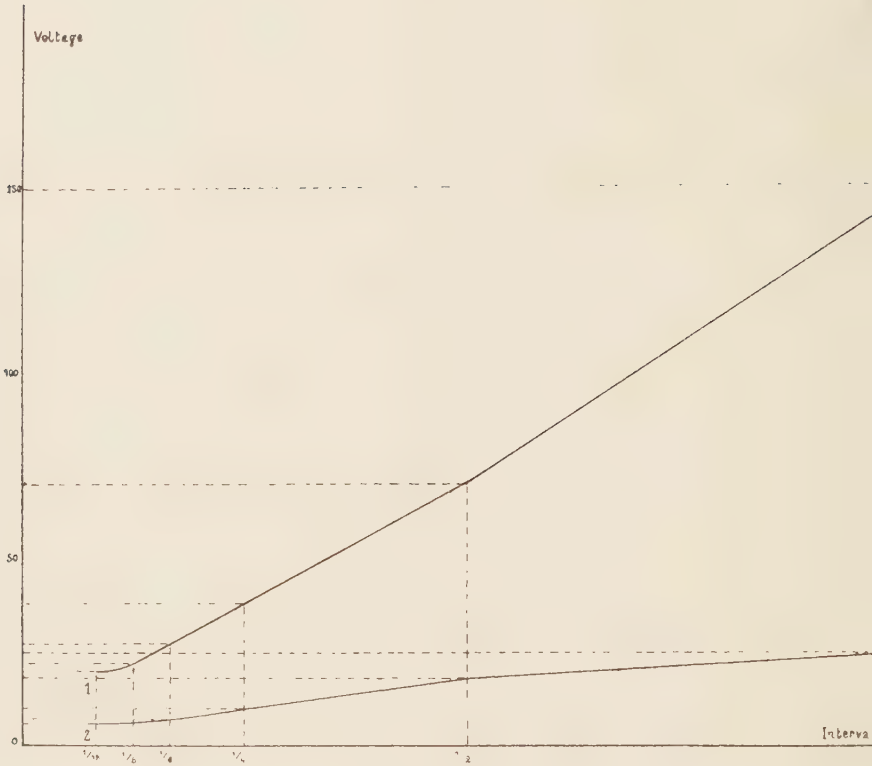
|                 |      |     |     |     |     |   |
|-----------------|------|-----|-----|-----|-----|---|
| Intervalles ... | 1/12 | 1/8 | 1/6 | 1/4 | 1/2 | 1 |
|-----------------|------|-----|-----|-----|-----|---|

|               |   |   |   |    |    |    |
|---------------|---|---|---|----|----|----|
| Voltages .... | 6 | 6 | 7 | 10 | 18 | 25 |
|---------------|---|---|---|----|----|----|

Loi des nombres: c.: 10 mf; 1/12.

|            |    |    |    |    |   |   |   |   |
|------------|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Nombres .. | 60 | 36 | 24 | 12 | 6 | 3 | 2 | 1 |
|------------|----|----|----|----|---|---|---|---|

|             |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Voltages .. | 10 | 10 | 10 | 11 | 15 | 18 | 20 | 25 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|



TRACÉ XVI

Chien ♂ de 13 kg. — N° 1661

Nerf de Héring

Loi des intervalles: 1, avant vagotonine; 2, 45' après vagotonine

\*  
\* \*

Ces faits nous permettent de conclure que l'action de la vagotonine sur la réflectivité vagale est une action essentiellement centrale, ayant pour résultat une modification de l'excitabilité des centres réflexes dans le sens d'une facilitation des effets cardio-modérateurs des dits réflexes.

---

IV. — RÔLE DU SYMPATHIQUE

L'action cardio-modératrice de la vagotonine semble bien agir surtout par l'intermédiaire du vague.

Toutefois, chez les animaux à pneumogastriques sectionnés, mais à accélérateurs intacts, nous avons constaté que l'administration de vagotonine est suivie d'une diminution nette de la fréquence cardiaque.

SECTION DES X

*Chiens*

|                  | Date<br>de l'expérience<br>— | Poids<br>(en kg.)<br>— | Quantité<br>par kg.<br>— | Rythme<br>avant<br>— | Rythme<br>après<br>— |
|------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>V.I. 13</b>   |                              |                        |                          |                      |                      |
|                  | 27-2-29 .....                | 15                     | 4 mgr.                   | 192                  | 180                  |
| <b>D.S. 72</b>   |                              |                        |                          |                      |                      |
|                  | 20-1-31 .....                | 5,400                  | 1 cgr.                   | 198                  | 168                  |
| <b>D.S. 101</b>  |                              |                        |                          |                      |                      |
|                  | 25-2-31 .....                | 8,900                  | 1 mgr.                   | 162                  | 138                  |
| <b>V.S. 8D</b>   |                              |                        |                          |                      |                      |
|                  | 6-5-32 .....                 | 20                     | 2,5 cgr.                 | 180                  | 162                  |
| <b>V.S. 26D2</b> |                              |                        |                          |                      |                      |
|                  | 7-6-32 .....                 | 8,900                  | 1 cgr.                   | 210                  | 174                  |
|                  | 18-6-32 .....                | 12                     | 1 cgr.                   | 156                  | 126                  |
|                  | 20-6-32 .....                | 6                      | 1 cgr.                   | 210                  | 150                  |
| <b>V.S. 56D2</b> |                              |                        |                          |                      |                      |
|                  | 24-2-33 .....                | 14,400                 | 1 cgr.                   | 282                  | 276                  |

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 63D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 5-9-33 .....            | 9                 | 2 mgr.              | 126             | 110             |
| <b>V.S. 69D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 16-12-33 .....          | 9                 | 5 mgr.              | 252             | 120             |
| <b>S. 79</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 22-12-32 .....          | 8                 | 5 mgr.              | 218             | 180             |
| 23-12-33 .....          | 7,500             | 5 mgr.              | 240             | 192             |
| <b>S. 90</b>            |                   |                     |                 |                 |
| 2-2-35 .....            | 14,600            | 5 mgr.              | 174             | 168             |

*Lapins*

| Date<br>de l'expérience | Poids<br>(en kg.) | Quantité<br>par kg. | Rythme<br>avant | Rythme<br>après |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>V.S. 8D</b>          |                   |                     |                 |                 |
| 19-2-32 .....           | 2,250             | 1/20 mgr.           | 290             | 260             |
| 20-2-32 .....           | 3,600             | 1/10 mgr.           | 260             | 240             |
| 25-2-32 .....           | 3,800             | 1/4 mgr.            | 264             | 252             |
| 19-5-32 .....           | 2,650             | 1/4 mgr.            | 260             | 240             |
| 21-5-32 .....           | 2,200             | 1/4 mgr.            | 280             | 240             |
| <b>V.S. 16D</b>         |                   |                     |                 |                 |
| 17-2-32 .....           | 2,850             | 1/10 mgr.           | 235             | 210             |
| <b>V.S. 26D2</b>        |                   |                     |                 |                 |
| 22-5-32 .....           | 2                 | 1/50 mgr.           | 300             | 258             |
| 10-6-32 .....           | 2                 | 1/10 mgr.           | 258             | 246             |
| 1-7-32 .....            | 2,200             | 1 mgr.              | 162             | 150             |

Cette action ne peut s'expliquer que par un effet sur l'activité fonctionnelle sympathique de l'innervation extracardiaque.

Or, les effets réflexes qu'on observe après l'administration de la vagotonine, lorsqu'on excite, chez l'animal vagotomisé, les nerfs dépresseurs de Cyon et de Héring, montrent bien la part jouée par le système sympathique dans le mécanisme d'action de la vagotonine.

D. SANTENOISE et MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH (1) ont signalé que l'augmentation de l'effet cardio-modérateur du réflexe de Cyon, consécutif à l'administration de vagotonine ne semble pas due uniquement à l'augmentation de l'excitabilité des centres pneumo-gastriques. Après administration de vagotonine à des animaux à vagues coupés, ils ont obtenu en excitant le bout central du nerf de Cyon un ralentissement très notable du rythme cardiaque.

Nous empruntons à ces auteurs les exemples suivants :

| Lapin<br>(Poids en kg.) | Rythme<br>cardiaque<br>avant<br>l'excitation<br>du nerf<br>de Cyon<br>(en 10 sec.) | Rythme<br>cardiaque<br>pendant<br>l'excitation<br>du nerf<br>de Cyon<br>(en 10 sec.) | Pourcentage<br>du<br>ralentissement |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 2,4 .....               | 34                                                                                 | 28                                                                                   | 17,7                                |
| 2,6 .....               | 38                                                                                 | 26                                                                                   | 31,6                                |
| 2,850 .....             | 42                                                                                 | 30                                                                                   | 28,6                                |
| 2,850 .....             | 42                                                                                 | 26                                                                                   | 38,1                                |
| 3,150 .....             | 40                                                                                 | 29                                                                                   | 28,5                                |
| 2,250 .....             | 42                                                                                 | 18                                                                                   | 57,15                               |
| 3,6 .....               | 42                                                                                 | 36                                                                                   | 14,3                                |

(1) SANTENOISE (D.), MERKLEN, PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Société de Biologie, 15 mars 1932.

Ces faits expérimentaux peuvent être rapprochés des observations de LUDWIG et CYON, et de celles de TSCHIRWINSKY qui avaient obtenu des ralentissements cardiaques en excitant le nerf de Cyon chez les animaux à vagues coupés et des conclusions de BRUCKE qui avait obtenu des ralentissement d'environ 10 % après section des vagues.

Avec BRUCKE qui avait observé la disparition de ce phénomène après extirpation des ganglions cervicaux inférieurs et des ganglions étoilés, SANTENOISE estime que l'effet cardio-moderateur du réflexe de Cyon est dû non seulement à une excitation cardio-moderatrice, des centres pneumogastriques, mais aussi à une inhibition réflexe du tonus des accélérateurs. « La vagotonine agirait non seulement en augmentant l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques, mais encore en augmentant l'excitabilité réflexe des centres inhibiteurs des accélérations cardiaques ».

A l'appui de cette thèse, SANTENOISE, MERKLEN, PORC'HER et VIDACOVITCH apportent les constatations suivantes :

« a) Il n'y a pas de parallélisme de temps entre l'action exercée par la vagotonine sur l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques et son action sur le ralentissement consécutif à l'excitation du nerf de Cyon chez des animaux à vagues coupés. Pour obtenir cet effet, il faut toujours attendre un temps assez long (une heure et plus) après injection de vagotonine, alors que l'action de cette hormone sur le réflexe oculo-cardiaque est très rapide.

b) Alors que le ralentissement lié à la composante vagale du réflexe de Cyon se produit au début du réflexe dépresseur, il semble qu'en ce qui concerne l'entrée en action des centres inhibiteurs du sympathique le temps perdu soit beaucoup plus long. »

D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN, et M. VIDACOVITCH (note à la Société de Biologie, 14 juin 1932) relatent qu'ils ont observé des résultats du même ordre après excitation du nerf de Hering chez des chiens à vagues coupés. Après administration de vagotonine, l'excitation du nerf de Hering est suivie d'un accroissement de la réaction cardio-modératrice parallèle à un accroissement d'intensité de l'effet dépresseur, proprement dit, du nerf de Hering. Ces réactions n'apparaissent pas instantanément après l'injection, mais progressivement pour atteindre leur maximum quelquefois plusieurs heures après, et décroître ensuite. Ce n'est donc pas à l'action directe de la vagotonine que peut être attribué ce phénomène, mais à une diminution du tonus sympathique.

D'ailleurs des expériences en cours paraissent montrer que l'administration de vagotonine est suivie d'une diminution des effets réflexes sympathiques avec redressement des lois de sommations centrales et périphériques.

---

V. — ACTION DE LA VAGOTONINE  
SUR LES EFFETS CARDIO-MODÉRATEURS  
DE L'EXCITATION DU BOUT PÉRIPHÉRIQUE  
DU PNEUMOGASTRIQUE

Nous avons déjà signalé que l'étude électro-physiologique des réflexes de Cyon et de Héring, suivant les méthodes de L. LAPICQUE n'avait pas permis de mettre en évidence une modification notable de l'excitabilité de la voie efférente pouvant expliquer l'augmentation considérable des effets réflexes à la suite d'administration de vagotonine.

Néanmoins, il nous a paru intéressant d'étudier si l'effet cardio-modérateur de l'excitation périphérique du pneumogastrique était modifié par l'administration de l'hormone pancréatique vagotonisante.

Une assez longue série expérimentale, effectuée dans ce but ne nous paraît pas avoir donné de résultats assez nets et assez homogènes comparativement aux résultats constants fournis par les excitations réflexes.

En effet, dans la plupart des cas, l'administration de vagotonine n'a pas été suivie d'une modification appréciable des effets de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique. Le seuil de l'effet cardio-modérateur obtenu pour un écartement de bobines donné se trouvait être exactement le même qu'avant l'injection de l'hormone. De même, l'effet maximum obtenu par un rapprochement suffisant des bobines, ne semblait nullement augmenté après administration de vagotonine.

Dans certaines expériences, on a pu constater une légère diminution des effets cardio-modérateurs, aussi bien pour les excitations liminaires, que pour les excitations plus intenses.

21 janvier 1935. — N° 1719.

Chien ♂ de 7,400 kg.

Chloralosé à 14 h. 40.

Pneumogramme.

Pression carotidienne droite.

15 h. 25. R.O.C.

15 h. 30. Ligature du X gauche.

Section du X droit.

Excit. b. p. X gauche.

(R. = Rythme pendant l'excitation.)

16 h. 15. E.B. = 7,25. R. = 10.

16 h. 25. 1 mgr. par kg. de vagotonine S. 89.

16 h. 35. E.B. = 7,25. R. = 19.

17 h. 20. E.B. = 7,25. R. = 23.

6 février 1935. — N° 1734 (Cf. tracé XVII.).

Chien ♂ de 18,300 kg.

Chloralosé à 9 h. 25.

Pneumogramme.

Pression carotidienne.

9 h. 55. R.O.C.

10 h. 15. Pose d'une canule trachéale.

Section des X.

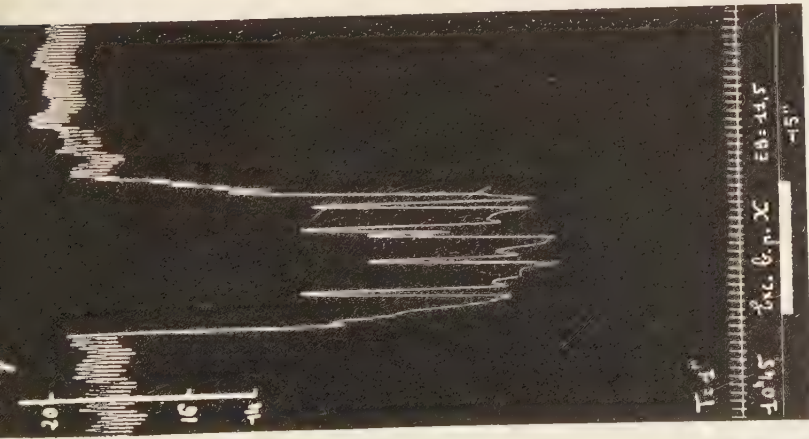
17 h. 35. E.B. = 11. R. = 3.

18 h. 2 mgr. par kg. de V.S. 95D2.

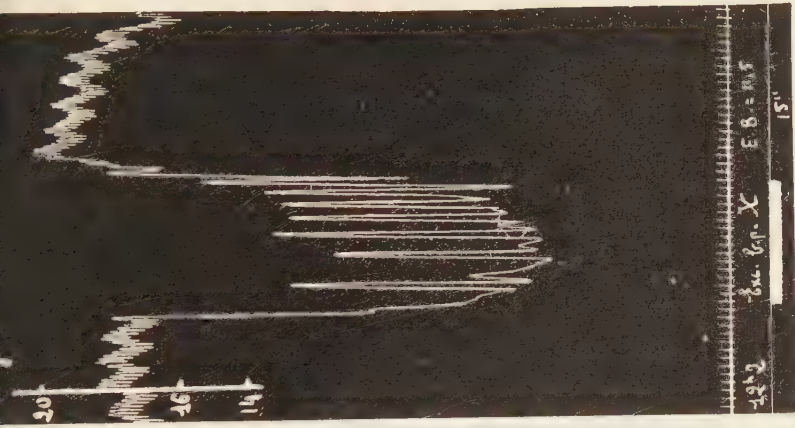
18 h. 15. E.B. = 11. R. = 3.

19 h. E.B. = 11. R. = 3.

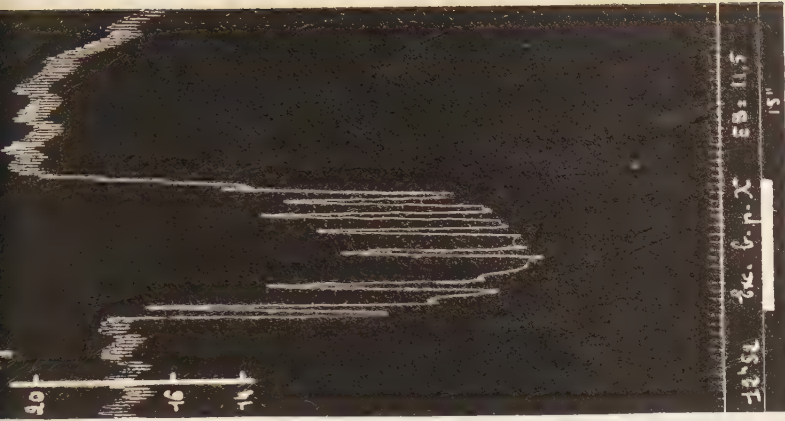
19 h. 30. E.B. = 11. R. = 3.



Expérience du 6 février 1935  
Chien ♂ de 18,300 kg. — N° 1734  
10 h. 45. Excitation du bout péripné-  
rique du pneumogastrique. E.B. =  
11,5 avant vagotonine.



Même animal  
12 h. 2. Même excitation 10 minutes  
après injection de vagotonine.



Même animal  
12 h. 52. Même excitation une heure  
après vagotonine. Pas de modifica-  
tions nettes des effets de l'excitation.

1<sup>er</sup> février 1935. — N° 1727.

Chien ♀ de 5,100 kg.

Chloralosé à 15 h. 10 (75 cc. sol. à 0,8 %).

Pneumogramme.

Pression carotidienne droite.

15 h. 45. R.O.C.

15 h. 50. Section des X. Pose d'une canule trachéale.

16 h. 45. E.B. = 8. Rythme = 7.

16 h. 55. 5 mgr. par kg. V.S. 90.

18 h. E.B. = 8. Rythme = 9.

Ce n'est que dans un certain nombre d'expériences que nous avons pu constater une augmentation des effets cardio-modérateurs de l'excitation pneumogastrique après injection de vagotonine.

2 février 1935. — N° 1728.

Chien ♂ de 14,600 kg.

Chloralosé à 9 h. 15 (180 cc. de solution à 8 %).

9 h. 35. R.O.C.

9 h. 50. Canule trachéale. Section des X au cou.

10 h. Chloralose: 75 cc.

Excit. bout périph. X droit.

15 h. 20. E.B. = 9. Rythme = 16.

15 h. 25. 5 mgr. par kg. S. 90.

16 h. 45. E.B. = 9. Rythme = 11.

17 h. 40. E.B. = 9. Rythme = 7.

18 h. 25. E.B. = 9. Rythme = 6.

14 janvier 1935. — N° 1713.

Chien ♂ de 6,300 kg.

Chloralosé à 14 h. 40.

Pneumographe.

Pression carotidienne gauche.

15 h. 42. Ligature du X gauche.

Electrode sur le bout périphérique.

Excitation à l'aide de la bobine de Du Bois Reymond.

R. = rythme pendant l'excitation.

17<sup>h</sup>. E.B. = 6. R. = 8.

17 h. 20. 2 mgr. par kg. de vagotonine S. 95.

17 h. 30. E.B. = 6. R. = 2.

(Le rythme, dans nos tableaux, a été compté pendant 10".)

En étudiant par les méthodes électro-physiologiques de L. LAPICQUE, l'excitabilité réflexe du pneumogastrique, D. SANTENOISE et ses collaborateurs, n'ont pu mettre en évidence une modification importante de l'excitabilité *périphérique* du système pneumogastrique-cœur à la suite de l'administration de vagotonine, alors que les lois de sommation de la voie réflexe afférente (nerf de Hering ou nerf de Cyon) étaient régulièrement modifiées, comme nous l'avons déjà mentionné.

En effet, après administration de vagotonine les lois de sommation de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du pneumogastrique, ou bien ne se modifient guère, ou bien, encore, ce qui se rencontre assez fréquemment, se redressent légèrement, c'est-à-dire que, pour la même fréquence, les réflexes se produisent pour des excitations plus nombreuses. (Tracés XVIII, XIX, XX).

Les observations suivantes en sont un exemple :

10 décembre 1934. — N° 1687 (Cf. tracés XIX et XX).

Lapin de 2 kg.

Pression carotidienne gauche.

Nerf pneumogastrique droit intact; électrode bipolaire.

15 h. Chronaxie du pneumogastrique = 0,4 mf.

Loi des intervalles:  $C_{\omega} = 0,4$ .

|             |       |      |     |     |     |     |     |
|-------------|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Intervalles | ..... | 1/12 | 1/8 | 1/6 | 1/4 | 1/2 | 1/1 |
|-------------|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|

|                     |   |    |    |    |    |    |     |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|-----|
| Voltages limitaires | . | 18 | 18 | 18 | 20 | 22 | 150 |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|-----|

Loi des nombres:  $C_{\omega} = 0,4$ .  $\epsilon = 1/8$ .

Temps de sommation:  $T = 1/2''$ .

|                      |     |    |   |   |   |
|----------------------|-----|----|---|---|---|
| Nombre d'excitations | ... | 24 | 8 | 6 | 3 |
|----------------------|-----|----|---|---|---|

|                     |      |    |    |    |     |
|---------------------|------|----|----|----|-----|
| Voltages liminaires | .... | 18 | 18 | 18 | 150 |
|---------------------|------|----|----|----|-----|

16 h. 40. Injection dans la veine marginale de l'oreille de  
1 cgr. de vagotonine S. 85.

17 h. 10. Chronaxie = 0,35 mf.

Loi des intervalles:  $C_{\omega} = 0,35$  mf.

|             |       |      |     |     |     |     |     |
|-------------|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Intervalles | ..... | 1/12 | 1/8 | 1/6 | 1/4 | 1/2 | 1/1 |
|-------------|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|

|                     |   |    |    |    |    |    |     |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|-----|
| Voltages liminaires | . | 10 | 10 | 12 | 20 | 50 | 150 |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|-----|

Loi des nombres:  $C_{\omega} = 0,35$  mf.  $\epsilon = 1/8$ .

|                      |    |    |    |   |   |   |
|----------------------|----|----|----|---|---|---|
| Nombre d'excitations | .. | 24 | 16 | 8 | 6 | 3 |
|----------------------|----|----|----|---|---|---|

|                     |      |    |    |    |    |     |
|---------------------|------|----|----|----|----|-----|
| Voltages liminaires | .... | 10 | 10 | 12 | 70 | 150 |
|---------------------|------|----|----|----|----|-----|

23 août 1933. — N° 1418 (Cf. tracé XVIII).

Chien ♂ de 11 kg.

Chloralosé à 11 h. 50, 0 gr. 10 par kg.

Préparation du nerf de Héring et du pneumogastrique droit.

16 h. Chronaxie du pneumogastrique = 0,2 mf.

Loi des nombres:  $\epsilon = 1/6$ .

|                 |   |    |    |    |    |   |   |   |   |    |
|-----------------|---|----|----|----|----|---|---|---|---|----|
| Nombre d'excit. | . | 60 | 30 | 18 | 12 | 6 | 3 | 2 | 1 | 60 |
|-----------------|---|----|----|----|----|---|---|---|---|----|

|                 |   |    |    |    |    |    |     |     |     |    |
|-----------------|---|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|
| Voltages limin. | . | 38 | 38 | 38 | 38 | 50 | 100 | 150 | 200 | 38 |
|-----------------|---|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|

17 h. 10. Injection intraveineuse de 5 mgr. par kg. de vagotonine V.S. 69D2.

Chronaxie = 0,2 mf.

Loi des nombres:  $\epsilon = 1/6$ .  $C_{\omega} = 0,2$  mf.

|                      |     |    |    |    |    |   |  |   |    |
|----------------------|-----|----|----|----|----|---|--|---|----|
| Nombre d'excitations | ... | 60 | 30 | 18 | 12 | 6 |  | 1 | 60 |
|----------------------|-----|----|----|----|----|---|--|---|----|

|                     |      |    |    |    |    |    |       |    |
|---------------------|------|----|----|----|----|----|-------|----|
| Voltages liminaires | .... | 18 | 18 | 18 | 25 | 45 | > 200 | 18 |
|---------------------|------|----|----|----|----|----|-------|----|

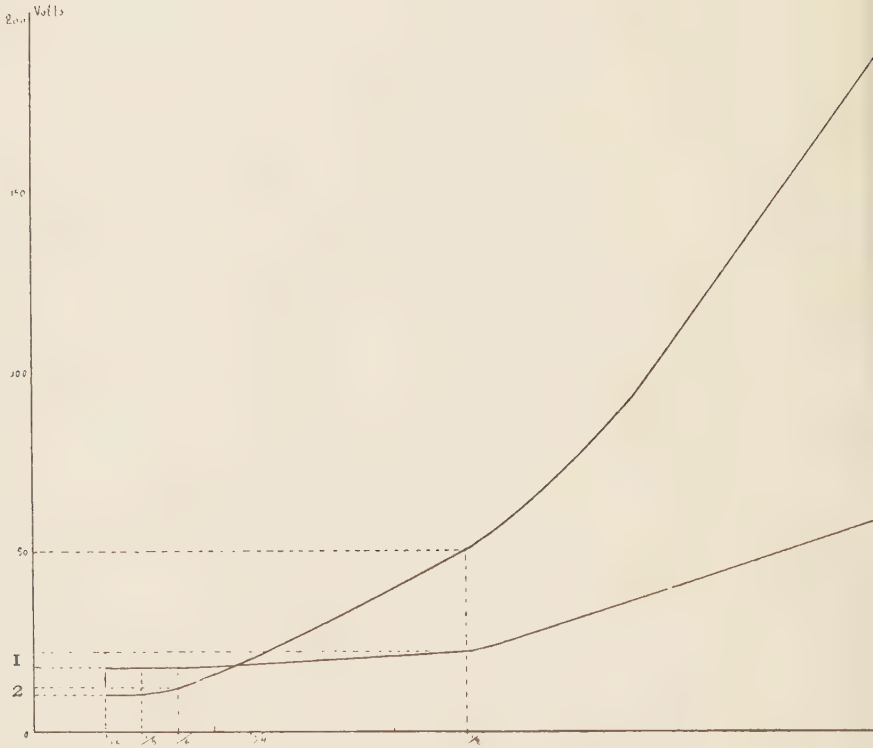


TRACÉ XVIII

Chien ♂ de 11 kg. — N° 1418

Pneumogastrique droit

Lois des nombres: 1, avant vagotonine; 2, après vagotonine

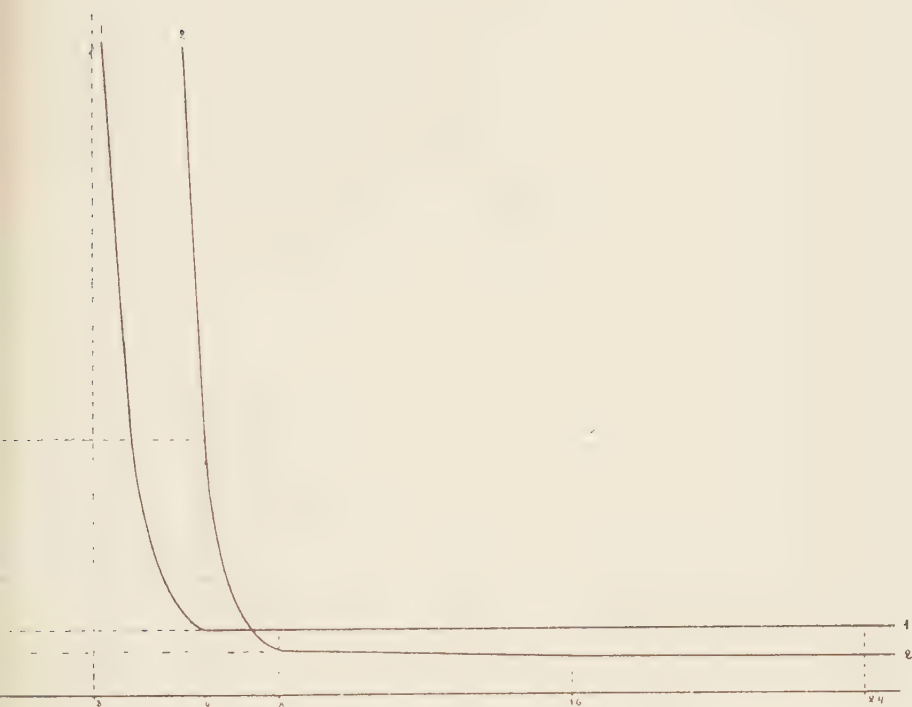


TRACÉ XIX

Lapin de 2 kg. — N° 1687

Pneumogastrique droit

Lois des intervalles: 1, avant vagotonine; 2, après vagotonine



TRACÉ XX

Lapin de 2 kg. — N° 1687

Pneumogastrique droit

Lois des nombres: 1, avant vagotonine; 2, après vagotonine

L'ensemble des résultats que nous venons de rapporter paraît indiquer que les modifications de l'excitabilité périphérique du pneumogastrique, ne peuvent nullement expliquer l'augmentation régulière et souvent considérable de la réflectivité vagale consécutive à l'administration de vagotonine.

Tout semble indiquer, au contraire, le rôle prépondérant des modifications de l'excitabilité centrale dans le mécanisme de l'action de la vagotonine sur la fréquence cardiaque.

| \*  
| \* \*

Les faits ci-dessus exposés montrent que la vagotonine augmente d'une manière indiscutable les effets cardio-modérateurs réflexes. Par contre, l'effet cardio-modérateur de l'excitation directe du pneumogastrique ne semble pas notablement modifié, en tous cas ne nous paraît pas pouvoir expliquer l'augmentation des effets obtenus par voie réflexe.

Or, il semble bien que le rôle principal dans l'augmentation de ces effets cardio-modérateurs est bien dû à l'augmentation de l'excitabilité réflexe vagale.

En effet, chez l'animal dont on supprime l'innervation cardiaque sympathique par arrachement des ganglions stellaires et de tous les accélérateurs, la vagootnine ne produit pas moins ses effets de ralentissement sur le rythme cardiaque.

EXPÉRIENCE I

7 décembre 1934. — N° 1683.

Chien ♀ de 10,500 kg.

Chloralosé à 14 heures.

Pression carotidienne gauche.

R.O.C.

Ablation des ganglions stellaires.

17 h. 45. Chloralose: 60 cc.

R. = Rythme cardiaque.

19 h. R. = 126.

19 h. 30. 2 mgr./kg. vagotonine V.S. 95D2.

19 h. 45. R. = 102

EXPÉRIENCE II

7 février 1935. — N° 1738.

Chien ♂ de 10,500 kg.

Chloralosé à 14 heures.

Pression carotidienne gauche.

R.O.C.

Ablation des ganglions stellaires.

16 h. 30. Chloralose: 90 cc.

17 h. 20. R. = 138.

17 h. 25. 1 mgr. par kg. vagotonine V.S. 95D2.

17 h. 50. R. = 138.

18 h. 15. R. = 126.

18 h. 40. 5 mgr. par kg. V.S. 95D2.

19 h. 20. R. = 120.

Les faits que nous venons de rapporter nous permettent d'interpréter au moins partiellement le mode d'action de la vagotonine sur le rythme cardiaque.

Il semble bien, qu'en ce qui concerne la régulation de la fréquence cardiaque, la vagotonine n'agit pas directement d'une manière notable sur les différents

éléments intra-cardiaques intervenant pour régler la fréquence des contractions ventriculaires.

Elle paraît agir surtout sur l'excitabilité réflexe centrale du pneumogastrique, et sur le tonus pneumogastrique cardio-modérateur, qui dépend non seulement des excitations afférentes et de leur intensité, mais aussi des caractéristiques d'excitabilité des centres réflexes eux-mêmes.

L'étude électro-physiologique des réflexes cardio-modérateurs montre, en effet, que la réponse est conditionnée plus encore par l'état d'excitabilité des centres que par l'intensité des excitations qui y sont portées par les nerfs centripètes.

Remarquons que les excitations physiologiques sont des excitations réitérées, c'est-à-dire conditionnant la réponse par des effets de sommation. Et précisément l'administration de vagotonine rend les centres capables de répondre à des excitations moins nombreuses, et plus espacées pour une même intensité; ou moins intenses pour un même nombre, et un même intervalle des excitations.

Toutefois, il semble bien que la vagotonine exerce soit directement, soit indirectement en modifiant la composition du milieu humoral une action plus ou moins rapide sur le tonus et la réflectivité sympathique. Le tonus des accélérateurs paraît en particulier, notablement diminué.

En résumé, la vagotonine paraît agir d'une manière non douteuse sur la régulation de la fréquence cardiaque en accroissant le tonus cardio-modérateur et en diminuant le tonus accélérateur.

QUATRIÈME PARTIE

**APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES**



## QUATRIÈME PARTIE

### APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

---

L'action essentiellement physiologique de la vagotonine qui augmente l'excitabilité réflexe vagale et inhibe l'action accélératrice du sympathique permettait d'espérer des résultats thérapeutiques dans les cas de dérèglement du rythme lié à des perturbations parasymphathiques et sympathiques.

Il était de même rationnel de prévoir l'inefficacité de la vagotonine dans les troubles du rythme cardiaque, conditionnés par d'autres facteurs.

1° Nous rapporterons quelques résultats thérapeutiques favorables obtenus par l'administration de vagotonine dans divers cas de tachycardie.

Les premières observations de cet ordre, ont été publiées par le Professeur ETIENNE et P. LOUYOT. (*Paris Médical*, 12 mai 1934. *Revue Médicale de l'Est*, 1934).

## OBSERVATIONS

---

### OBSERVATION I

(G. ETIENNE et P. LOUYOT)

Le 25 avril 1931, Mme Es..., âgée d'une trentaine d'années, en observation à la clinique médicale pour tachycardie paroxystique essentielle, durant depuis deux ans environ, fait brusquement un accès suivant le type habituel. En général, ses crises durent de quarante-cinq à soixante minutes, et ne sont influencées par aucun traitement.

Donc, ce jour-là, à 17 h. 45, son cœur se met à battre brusquement à raison de 216 fois par minute; dyspnée, palpitations, angoisse, transpiration. L'interne de garde alerté essaye en vain les manœuvres classiques: compression des globes oculaires, ingestion d'eau froide, inhalations de nitrite d'amyle, injection intraveineuse d'ouabaine, etc.

A 18 h. 2, nous injectons 10 milligrammes de vagotonine et à 18 h. 4 le pouls se ralentit brusquement; il bat irrégulièrement pendant une minute, puis reprend sa fréquence, 216.

Mais, à 18 h. 8, nous assistons à un nouveau ralentissement suivi presque aussitôt d'augmentation de l'amplitude systolique. Passant ensuite successivement par de courtes périodes de bigéminisme, trigéminisme, etc., il est enfin tout à fait régulier à 18 h. 10, et ne bat plus que 99 fois par minute. Tous les signes subjectifs ont disparu.

Au total, cette crise n'a duré que vingt-cinq minutes et a cédé immédiatement à l'injection de vagotonine. Cette action hormonale, absolument indéniable, ne peut s'expliquer que par l'excitation du pneumogastrique, freinateur du cœur inhibant instantanément l'activité dérégulée du système sympathique.

## OBSERVATION II

(ETIENNE et LOUYOT)

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans, ayant présenté brusquement, en janvier 1932, un état vertigineux brutal à la suite duquel s'est installée une diarrhée incoercible pendant quelques jours. Puis, sans cause apparente malgré le repos et différents traitements, amaigrissement rapide et sans rémission; enfin apparaissent des palpitations presque continues, du ballonnement abdominal après les repas, des troubles dyspeptiques gastro-intestinaux.

En juillet 1932, on constate de la tachycardie, de l'éréthisme cardiaque, une hypertension légère: 17-10, une inégalité pupillaire, la pupille droite étant en légère mydriase mais sans modifications des réflexes. Pas d'exophtalmie, pas d'augmentation de volume de la thyroïde, pas de tremblement.

On pose le diagnostic d'hyperépiphrie par auto-intoxication intestinale, suivant le type décrit par Josué, et on soumet le malade à une cure de vagotonine: 20 milligrammes par jour.

En huit jours, la tension est tombée à 12,5-8,5, le poids est passé de 69 kg. 500 à 73 kg. 500, l'éréthisme a disparu, l'appétit et les forces renaissent. Sans vouloir attendre plus longtemps, le malade rentre chez lui, reprend son travail, complètement guéri, et se trouve encore aujourd'hui en parfaite santé.

Voici d'autres observations apportant des résultats du même ordre:

## OBSERVATION III

(D<sup>r</sup> RICHARD, médecin-capitaine)

M. K..., 21 ans.

Déséquilibre neuro-végétatif se manifestant par des signes digestifs (éructations au début des repas, ballonnement, pesanteur après les repas, douleurs abdominales diffuses).

*Symptômes cardiaques* (pseudo-angor pectoris, palpitations).

*Symptômes circulatoires* (cyanose des mains, épistaxis, crises hypertensives, crises de tachycardie) pouvant être rattachés à de l'aérophagie.

Tension Pachon: 15-9; indice oscillométrique: 2,5.

Le 13 mars, il a une crise douloureuse avec tremblement des extrémités, tachycardie: 100, douleurs précordiales, météorisme.

Réflexe solaire positif, chute de l'indice à 1,5.

T.A. = 19-9; indice oscillométrique: 2.

Réflexe solaire positif; indice oscillométrique imperceptible.

Le 10 avril: vagotonine V.S. 63, deux ampoules par jour une demi-heure avant les repas.

Disparition des douleurs abdominales et des palpitations.

Régularisation du pouls: 80.

#### OBSERVATION IV

(D<sup>r</sup> RICHARD, médecin-capitaine)

M. D..., 24 ans.

Ressent des troubles digestifs fréquents, somnolence, particulièrement prandiale.

Vomissements avec sensation de brûlure épigastrique.

Ventre souple, sans ballonnement, fosses iliaques non douloureuses. Sensibilité du creux épigastrique.

Syndrome de Raynaud (cyanose des mains et syncope des extrémités digitales se produisant par crise, le matin au réveil, insensibilité, maladresse des doigts).

Tension Pachon: 12-9; indice oscillométrique: 2.

Réflexe solaire positif, chute de l'indice oscillométrique à 1.

Pouls: 100.

Vagotonine V.S. 63 du 9 mars au 16 mars, une ampoule par jour, une demi-heure avant le déjeuner.

Grosse amélioration du syndrome de Raynaud; les mains sont seulement un peu roses le matin.

Action sur le pouls: retour à 76 pulsations.

## OBSERVATION V

(D<sup>r</sup> Louis MATHIEU)

Mme E..., 56 ans.

Grosse mangeuse, obèse (pèse près de 100 kg.), atteinte depuis quelques années de rhumatisme chronique; présente des varices aux membres inférieurs.

Hypertension artérielle relevée en 1925 à 23,5-13. Pendant plusieurs années, avec des cures à Royat et à Bains, la tension artérielle s'abaisse aux environs de 21-10.

Fin novembre 1934, au cours d'une montée d'escalier, prise subitement d'une gêne rétrosternale avec palpitations; assiste néanmoins à une cérémonie, mais depuis lors dyspnée avec tachyarythmie aux environs de 110 à 120.

Consulte son médecin le 6 décembre 1934 qui note une tachycardie irrégulière avec tension artérielle de 19,5-12, une température subfébrile, de la stase aux bases pulmonaires, oligurie aux environs de 500 à 600 cc. avec légère albuminurie, état nauséux.

Des traitements tonicardiaques et diurétiques (digitaline, strophantus, théobromine) modifient peu l'état général, les troubles du rythme cardiaque et les malaises. Une thérapeutique anticolibacillaire (uroformine, vaccins, bactériophage) n'influence que médiocrement l'évolution subfébrile.

Le 27 décembre, un tracé électro-cardiographique montre l'existence d'un flutter à 210 avec réponses ventriculaires ou plus souvent au taux de 2,1, mais parfois aussi de 3,1 et entrecoupées d'extrasystole ventriculaire.

Le traitement classique par la digitaline à forte dose et la quinicardine est institué sans modification dans le rythme du cœur ni dans les réactions générales.

Du 8 au 18 janvier, séries d'injections sous-cutanées de *vagotonine*.

La diurèse se relève de 1.000 à 2.000 cc. en même temps que le pouls tombe brusquement à 70 et se régularise pour plusieurs mois.

Un tracé électrique montre qu'en réalité le flutter persiste avec un bloc 3-1.

Du 14 au 22 janvier, on reprend la cure de digitaline-quinicardie, à la fin de laquelle les manifestations hyposystoliques s'aggravent.

Du 22 au 26 janvier, on fait une deuxième injection de vagotonine sans résultat apparent, malgré l'adjonction, en fin de cure, d'ouabaine intraveineux.

A noter que le flutter a été rompu quelques mois après sans amélioration corrélative des troubles hyposystoliques.

## OBSERVATION VI

(Observation qui nous a été communiquée par Mme GARDIEN, interne à l'Asile de Saint-Ylie.)

M. M. G...

Entre le 1<sup>er</sup> février 1933 à l'asile de Saint-Ylie (Jura). Il est atteint de mélancolie anxieuse. Il a des idées de culpabilité et d'indignité.

Il s'alimente mal et, plusieurs fois, on a dû recourir à l'usage de la sonde.

L'examen physique reste négatif, une seule chose retient l'attention: une tachycardie à 110.

Chez ce malade, Mme GARDIEN, interne de l'asile, institue au mois de septembre un traitement à la vagotonine dont nous notons les heureux effets au point de vue cardiaque.

*Le 7 septembre 1933:*

8 h. T.A.: 17-10. R. = 110.

8 h. 30. 20 mgr. de vagotonine V.S. 69D2.

9 h. 30. T.A.: 16-10. R. = 90.

10 h. 30. T.A.: 15-10. R. = 85.

12 h. T.A.: 13-9. R. = 75.

A partir du 13 septembre, une injection par jour.

*Le 13 septembre 1933.* — T.A.: 14-8. Pouls: 65.

*Le 14 septembre 1933.* — T.A.: 12,5-8. R. = 65.

*Le 15 septembre 1933.* — T.A.: 14-8,5. R. = 65.

Deux jours après les injections.

*Le 21 septembre 1933.* — T.A.: 12,5-8. R. = 65.

Le malade demeure mélancolique, mais non anxieux.

Le rythme cardiaque reste à 65.

Etant donné l'amélioration de l'anxiété, on peut se demander s'il n'y avait pas une relation entre cet état et la tachycardie.

## OBSERVATION VII

(Du médecin-capitaine RICHARD)

M. T. A..., 21 ans.

Il fut blessé le 30 novembre.

Souffre d'une tachycardie sans lésion cardiaque, forte arythmie respiratoire.

Pouls: 110.

Tension artérielle Pachon: 15-8.

Réflexe solaire négatif.

*Traitement.* — Vagotonine V.S. 63. Deux injections une demi-heure avant le repas, du 1<sup>er</sup> au 9 décembre 1934.

*Le 6 décembre:* Tension: 23-8,5.

Pouls: 80.

Réflexe solaire négatif.

Disparition de l'arythmie respiratoire.

*Le 14 décembre:* Tension: 13,5-7,5.

Pouls: 102.

Réflexe solaire négatif.

*Le 19 décembre:* Tension: 14-8.

Pouls: 104.

Forte arythmie respiratoire très nette au Pachon.

Réflexe solaire négatif.

Action sur le pouls: 90.

OBSERVATION VIII

(Du médecin-capitaine RICHARD)

N..., âgé de 22 ans, en garnison à Toul.

Est atteint de tachycardie sans lésion cardiaque.

Tension au Pachon : 14-8.

Indice oscillométrique : 2. Pouls : 105.

Réflexe solaire positif.

On entreprend une série d'injections de vagotonine V.S. 63 les 13, 14, 15, 16 et 17 mars.

Le pouls passe de 105 à 90.

Remarquons que ces résultats ont été enregistrés chez les malades fortement sympathicotoniques.

Nous aurions voulu vérifier l'action de la vagotonine sur les troubles cardiaques fonctionnels accompagnant le syndrome Basdowien, le mécanisme de ces troubles étant tout entier organo-végétatif. Il ne s'est malheureusement pas présenté à l'hôpital ces huit derniers mois de Basdowien, justiciable d'un traitement à la vagotonine.

---

2° Chez le vieillard.

Au cours de nos recherches sur l'effet de la vago-tonine sur le cœur, nous nous étions adressée aux vieillards de Saint-Julien, où nous avons travaillé dans le service de M. le Professeur DROUET. Chez eux, nous avons constaté des résultats importants à signaler et les observations suivantes méritent d'être détaillées.

OBSERVATION IX

Mme V., âgée de 85 ans, est atteinte de petite azotémie avec hypertension et arythmie.

La malade s'est mariée à 25 ans, a eu une atteinte de rhumatisme articulaire aigu.

Elle a quatre enfants vivants.

Depuis 48 ans, date de sa ménopause, elle semble avoir des troubles psychique, car elle se plaint d'avoir perdu tout sommeil, alors que ses voisines de lit assurent qu'elle dort fort bien, et que les pilules de « mica panis » calment cet état de surexcitation.

*Le cœur* est arythmique, il y a un souffle systolique de la base.

*Le foie* ne déborde pas les fausses côtes.

Depuis 1925, la malade présente de l'œdème des membres inférieurs.

T.A.: 22-14.

Actuellement: gros œdème des membres inférieurs.

Arythmie.

Dyspnée.

*Le 8 juin* 1934. — T.A.: 19-9. R. = 120.

*Le 20 juin* 1934. — T.A.: 19-9. R. = 120.

*Le 21 juin* 1934. — 2 cc. V.S. 69D2.

Ce jour, la malade se plaint, reste couchée. Elle est très essoufflée (gros facteur psychique).

On pratique chaque jour deux injections de V.S. 69D2.

*Le 26 juin 1934 :*

10 h. T.A.: 19-9. R. = 110.

10 h. 30. T.A.: 19-9. R. = 110.

*Le 28 juin 1934 :*

10 h. 10. T.A.: 16-6. R. = 100.

10 h. 40. T.A.: 16-6. R. = 100.

La malade se trouve plus gênée pour respirer.

L'œdème des membres inférieurs est plus important.

## OBSERVATION X

Mlle A. M..., 80 ans.

Est entrée le 28 avril 1934.

*Antécédents héréditaires :*

Son père est mort à 80 ans de pneumonie.

Sa mère est morte à 42 ans de congestion pulmonaire.

*Antécédents personnels :*

Elle a eu des coliques hépatiques à 40 ans.

Souffre depuis plusieurs années de palpitations.

Ses jambes enflent après une grande fatigue.

En décembre 1933, elle a eu une congestion pulmonaire soignée à la Maison de Secours.

Depuis, la malade souffre de dyspnée.

*A l'examen, on note :*

*Un cœur* rapide, arythmique, dont les bruits sont assourdis.

*Le foie* ne déborde pas sous les fausses côtes. La respiration rude, mais nous ne percevons pas de râles dans le champ pulmonaire.

*Le 21 juin 1934.* — T.A.: 18-10. R. = 126. 2 cc. V.S. 69D2.

*Les 22, 23, 24, 25 juin 1934.* — 2 cc. matin et soir de V.S. 69D2.

Les urines sont très concentrées, plus rares, et on note de l'œdème des malléoles. Dyspnée. (Depuis janvier, la malade n'avait plus d'œdème.)

On cessa le traitement.

*Le 26 juin 1934.* — T.A.: 20-11-35. R. = 114.

## OBSERVATION XI

M. M..., âgé de 74 ans.

A présenté à l'âge de 6 ans une crise de rhumatisme articulaire aigu. Depuis, il a eu cinq nouvelles crises.

Il a été opéré à 70 ans pour une hernie inguinale étranglée.

Il a été opéré d'un adénome de la prostate, il y a dix-huit mois (première taille seulement).

Il est entré il y a cinq ans à l'hôpital pour une insuffisance cardiaque traitée à la digitale.

*A l'examen du cœur.* — Tachycardie, arythmie, pas de souffle.

*Des poumons.* — On trouve de l'emphysème et quelques râles aux bases.

*Le foie* ne dépasse pas les fausses côtes.

*Le 8 juin 1934.* — T.A.: 15-5-6. R. = 126.

*Le 13 juin 1934.* — Urines: 1.200.

9 h. T.A.: 15-5-6. R. = 132.

9 h. 30. 2/5 mgr. par kg. V.S. 69D2.

10 h. 20. T.A.: 15-6 1/2. R. = 114.

10 h. 50. T.A.: 15-6 1/2. R. = 102.

11 h. 20. T.A.: 15-5-6. R. = 102-98.

*Le 14 juin 1934.* — Deux ampoules de vagotonine. Urines: 800 cc.

*Le 15 juin 1934.* — Deux ampoules de vagotonine. Urines: 1.050 cc.

*Le 16 juin 1934.* — Deux ampoules de vagotonine. Urines: 1.100 cc.

*Le 17 juin 1934.* — Deux ampoules de vagotonine. Urines : 1.100 cc.

*Le 18 juin 1934.* — Une ampoule de vagotonine. Urines : 700 cc.

*Le 19 juin 1934 :*

10 h. 45. T.A. : 11-5/45. R. = 96-100.

11 h. 45. T.A. : 11-5/45. R. = 96.

Le malade se plaint de douleurs au point d'injection.

Inappétence.

Il est impressionné par le volume faible des urines qui sont concentrées.

## OBSERVATION XII

M. W..., âgé de 73 ans.

A eu une congestion pulmonaire à 40 ans.

Il était employé aux docks vinicoles où il buvait huit litres de vin par jour.

Il y a quatre ans, il fut hospitalisé à la maison de Secours pour crises d'angor.

Transféré à Saint-Julien depuis trois ans.

*A l'examen*, on trouve :

*Cœur.* — Grosse dilatation du cœur droit (orthodiagramme).

Arythmie, un souffle systolique et diastolique à la base.

Le *foie* est très augmenté de volume.

Il y a de l'œdème des membres inférieurs.

B.-W. : positif.

*Le 8 juin 1934.* — T.A. : 18-6. R. = 84.

*Le 13 juin 1934.* — T.A. : 18-6,5. R. = 84.

9 h. 30. 2/5 mgr. 1/4 V.S. 69D2.

10 h. T.A. : 18-6 1/2. R. = 78.

11 h. 20. T.A. : 18-6. R. = 78.

11 h. T.A. : 17-6. R. = 78-80.

*Le 14 juin 1934.* — Deux injections V.S. 69D2. Urines : 1.500 cc.

*Le 15 juin 1934.* — Deux injections V.S. 69D2. Urines : 1.400 cc.

*Le 16 juin 1934.* — Deux injections V.S. 69D2. Urines : 1.250 cc.

*Le 17 juin 1934.* — Deux injections V.S. 69D2. Urines : 756 cc

*Le 18 juin 1934.* — Deux injections V.S. 69D2. Urines : 750 cc

*Le 19 juin 1934.* — Deux injections V.S. 69D2. Urines : 750 cc

T.A. : 14,5-5. R. = 76.

Le malade se plaint de douleur au point d'injection. Il a eu deux étourdissements.

### OBSERVATION XIII

M. C. T..., âgé de 72 ans.

Est atteint d'artérite sénile avec insuffisance cardiaque.

Ses parents sont morts de vieillesse.

Il a eu du rhumatisme articulaire aigu à 21 ans.

Il buvait trois litres de vin par jour, plus quelquefois de l'alcool, consommait 100 grammes de tabac en trois jours.

*Actuellement.* — Son état général est bon, il est légèrement obèse.

Il est très fatigué après une marche d'un quart d'heure ou d'une demi-heure.

Cet homme mange peu et dort bien.

Le malade présente de la dyspnée d'effort et des palpitations.

*A l'examen* du poumon : on note des sibilances au sommet gauche.

La respiration est rude à la base gauche.

Les bruits du cœur sont assourdis. Il y a une ébauche de galop et un souffle systolique à la pointe.

Le pouls est arythmique, bien frappé.

T.A. = 16-5-10,5.

*Le 8 juin 1934.* — T.A.: 15-8. R. = 84.

*Le 13 juin 1934:*

9 h. T.A.: 14-8. R. = 90.

9 h. 40. 2/5 mgr. 14 V.S. 69D2.

10 h. 10. T.A.: 13,5-7. R. = 84-30.

10 h. 40. T.A.: 13-7. R. = 72.

11 h. 10. T.A.: 13-7. R. = 72.

*Le 14 juin 1934.* — Gros œdème des membres inférieurs remontant jusqu'à l'aîne.

Pas d'ascite.

Râles sur toute la hauteur des deux champs pulmonaires.

Dyspnée.

Urines: rares.

Le malade est très agité. Il se lève.

*Traitement.* — Purge drastique.

Ventouses scarifiées.

Scille, théobromine.

Les incidents s'amendent.

On a cessé aussitôt la cure de vagotonine.

En résumé:

Dans tous les cas nous observons:

1° Un abaissement de la tension artérielle;

2° Un ralentissement du rythme cardiaque;

3° Chez tous nos malades après une série d'injections de vagotonine, nous avons noté un certain degré d'hyposystolie et une diminution notable de la diurèse. Chez un de nos malades, la première injection de vagotonine a déclenché des accidents d'asystolie: œdème, congestion des bases, anurie.

Le mécanisme de cette action semble être le suivant:

La diminution de pression artérielle, le ralentissement du rythme, entraînent une dilatation du ventri-

cule gauche, dont le myocarde sénile n'est plus capable de se contracter pour refouler une quantité plus importante de sang.

Il en résulte des accidents d'encombrement de la petite circulation (congestion des bases) et une insuffisance concomittante du cœur droit.

Ces incidents montrent que nous devons employer la vagotonine avec prudence chez les insuffisants cardiaques et qu'elle est contre-indiquée chez les vieillards.

---

3° Ainsi que le faisait prévoir l'étude du mécanisme physiologique de l'action de la vagotonine sur le rythme cardiaque, cette hormone ne se montre pas efficace dans tous les cas de tachycardie.

On sait, en effet, que nombre de troubles de la fréquence cardiaque ou du rythme, doivent être attribués à des causes purement cardiaques n'ayant rien de commun avec l'état fonctionnel vagal ou sympathique.

Voici par exemple quelques cas de tachycardie, où nous n'avons noté aucune amélioration à la suite d'administration de vagotonine.

#### OBSERVATION XIV

Mme P..., âgée de 64 ans, est atteinte de néphrite chronique avec insuffisance cardiaque.

Mariée à 18 ans, a eu six enfants dont deux morts de méningite (à 7 mois et à 8 mois). Les autres sont bien portants. Pas de fausse couche.

Depuis deux ans, la malade se plaint d'essoufflement et de palpitations. Les jambes gonflent surtout après une marche prolongée, mais depuis janvier les œdèmes sont permanents.

Le 17 juillet 1933, la malade a eu une hémiplegie droite sans ictus, légère paralysie faciale qui régresse après un traitement à l'hôpital de Bar-le-Duc.

*Actuellement.* — Paralysie des membres supérieur et inférieur droits, avec très légère paralysie faciale du type central. Œdème des membres inférieurs.

*Examen.* — *Appareil cardio-vasculaire.* — La pointe du cœur bat dans le septième espace intercostal, elle est déviée vers l'extérieur.

Double souffle à la base.

Souffle systolique de la pointe se propageant dans l'aisselle.

Artères dures. Battements intenses des carotides.

T.: 24-12. Pouls: 96.

*Appareil respiratoire.* — La respiration est un peu rude, il n'y a pas de râles.

*Système nerveux.* — Réflexes plus vifs à droite, avec extension de la zone réflexogène.

*Foie:* déborde les fausses côtes de trois travers de doigt.

*Appareil urinaire.* — Urines foncées.

Sucre: 0.

Urée sanguine: 0 gr. 36 par litre.

Le 20 juin 1934. — T.A.: 23,5-11,5. R. = 100.

Le 21 juin 1934. — T.A.: 24-12. R. = 96. 2 cc. V.S. 69D2.

Chaque jour: deux ampoules de V.S. 69D2.

Le 26 juin 1934. — T.A.: 23,5-11,5. R. = 87.

Le 28 juin 1934:

10 h. 20. T.A.: 23,5-11,5. R. = 96.

11 h. T.A.: 23-12. R. = 96.

Pas de modification de l'état général.

## OBSERVATION XV

(Du Docteur Louis MATHIEU)

M. B..., 28 ans, ingénieur.

Il n'a jamais ressenti aucun malaise subjectif. En 1925, au cours d'un examen pour un incident de santé, insignifiant, je constate que son pouls, qui bat à 78, présente cette particularité que chaque série de trois ou quatre pulsations est séparée de la suivante par un intervalle un peu prolongé.

En 1932, une infirmière de sa parenté, constatant le même fait, me renvoie le patient: un tracé électrique montre que se succèdent régulièrement deux ou trois extrasystoles ventriculaires et une systole normale.

Le patient vient se faire réexaminer pour le principe en février 1934: l'arythmie a toujours persisté depuis sur le même type, à chaque fois que l'on a pris le pouls.

En effet, cliniquement et électriquement, aucune modification du rythme cardiaque.

Quelques modérateurs de l'excitabilité cardiaque ne modifient en rien ce rythme (quinine, spartoral, cratoegus, etc.).

Une série d'injections de vagotonine (une quinzaine au taux d'une par jour), n'y apporte non plus aucun changement.

### OBSERVATION XVI

(Du Docteur Louis MATHIEU)

Mlle R..., 29 ans.

Vers l'âge de 15 ans, à la suite d'une marche d'une douzaine de kilomètres, a commencé à ressentir des palpitations avec une gêne précordiale et irrégularité du pouls.

Un tracé électrique prélevé en 1928 montre une arythmie continue avec variations paroxystiques du rythme s'apparentant au rythme nodal: les paroxysmes tachycardiques s'accompagnent d'un raccourcissement de l'intervalle P.B.

Par suite des malaises qu'elle ressent et des poussées anxieuses qui en résultent, la malade se confine dans une immobilité progressive.

En février 1934, elle a fini par se cantonner dans un alitement presque absolu; elle revient consulter alors; les troubles rythmiques ont persisté sans modification clinique apparente, malgré l'administration de nombreuses thérapeutiques (cardiotonique, sédative, endocrinienne).

Un tracé électrique montre que l'arythmie revêt les mêmes caractères qu'en 1928. Un orthodiagramme montre une ombre cardiaque normale.

Sous l'influence d'une psychothérapie énergique, on obtient la reprise d'une activité ménagère quasi-normale.

Parallèlement, on institue un traitement à la vagotonine, dont vingt ampoules sont injectées en dix jours à la dose d'une ampoule matin et soir.

Aucune modification ni subjective des palpitations, ni objective de l'arythmie au tracé électrique.

Ainsi, il n'est pas douteux que l'introduction de la vagotonine dans la thérapeutique de certaines tachycardies, palpitations, douleurs anxieuses, précordiales présente un réel intérêt.

L'état de purification de la vagotonine préparée pour les besoins de la clinique permet un emploi de l'hormone aisé, et ne présentant aucun danger.

Il est bon de pratiquer les injections par la voie intra-musculaire et de commencer par la dose de une ampoule par jour ; au bout de deux ou trois jours on peut augmenter la dose en effectuant une injection avant chacun des repas.

Chez certains sujets, cette dose peut être portée sans inconvénient à trois ou quatre ampoules par jour.

Soulignons toutefois, qu'il faut éviter d'administrer de la vagotonine aux insuffisants cardiaques et aux vieillards, malades chez lesquels, il est préférable de ne pas augmenter le travail du cœur, par une réplétion trop grande des ventricules.

La vagotonine agissant essentiellement sur le système nerveux organo-végétatif ne donne de résultats que dans les tachycardies liées à une hypovagotonie ou à une hypersympathicotonie.

Néanmoins son administration ne paraissant présenter d'inconvénients que chez les insuffisants cardiaques et chez les vieillards, on peut sans danger l'utiliser, ne serait-ce que comme test dans les tachycardies d'origine et de mécanisme mal définis.



## CONCLUSIONS

---

I. L'administration de vagotonine, hormone pancréatique vagotonisante, distincte de l'insuline, isolée par SANTENOISE et ses collaborateurs, est suivie, chez le chien anesthésié, chez le lapin et chez l'homme d'une diminution de la fréquence cardiaque.

II. Cette action de la vagotonine est d'autant plus nette que les extraits pancréatiques employés sont plus complètement débarrassés d'impuretés.

Ces impuretés, qu'il s'agisse de produits choquants ou de l'insuline entraînée en plus ou moins grande quantité, sont susceptibles de voiler l'action caractéristique de la vagotonine sur la fréquence cardiaque.

III. Avec les préparations de vagotonine à purification très poussée complètement débarrassée d'insuline, l'action sur la fréquence cardiaque est très nette et rapide.

IV. Par contre, l'insuline, hormone pancréatique hypoglycémiante, quand elle est bien débarrassée de vagotonine, n'exerce aucune action comparable: elle provoque souvent une accélération du rythme cardiaque.

V. La vagotonine ne paraît pas exercer une action directe sur la fréquence des battements du cœur isolé

de grenouille. On ne note pas non plus d'action régulière sur le cœur énérvé « in situ ».

VI. Le ralentissement du rythme cardiaque après administration de vagotonine semble dû essentiellement à l'intervention du système nerveux extracardiaque.

VII. La vagotonine augmente l'excitabilité des centres cardio-modérateurs, action mise en évidence par l'étude de la réflectivité vagale et l'étude des lois de sommation des réflexes cardio-modérateurs de Cyon et de Héring.

Le rôle du nerf pneumogastrique apparaît d'ailleurs comme prépondérant.

VIII. Toutefois, même chez des animaux à pneumogastriques sectionnés, le rythme cardiaque est susceptible de se ralentir après administration de vagotonine, ce qui dénote une diminution de l'activité fonctionnelle du sympathique cardiaque.

IX. Ni l'étude des effets cardio-modérateurs de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique, ni l'étude des lois de sommation du système pneumogastrique-cœur, ne permettent de mettre en évidence une action nette de la vagotonine sur l'excitabilité périphérique.

X. La vagotonine agissant essentiellement sur le système nerveux organo-végétatif donne des résultats thérapeutiques intéressants dans les tachycardies liées à une hypovagotonie ou à une hypersympathicotonie.

Notons toutefois qu'elle semble contre-indiquée chez les vieillards et les insuffisants cardiaques.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL. — Effet de la vagotonine dans l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 1<sup>er</sup> mars 1933, n° 17, p. 329.
- BACHRACH (E.), BONNET (V.) et RICHARD (A.). — Etude du réflexe cardio-modérateur de Goltz. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, mars 1932, t. XXX, n° 1, p. 17.
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 18 juin 1932, t. CX, p. 521.
- BÉNARD (H.), MERKLEN (F.-P.) et DERMER (L.). — Mesures de l'excitabilité du nerf de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 29 octobre 1933, t. CXI, p. 446.
- BOLTEN (H.). — 1° Das sympathische Nervensystem bei den Neurosen. *Psychiatr. en Neurol. bladen*, 1922.
- BONNET (V.), FRANCK (C.) et RICHARD (A.). — Etude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques. *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1933, t. CXIV, p. 1009.
- CASSIRER (R.). — Vegetatives Nervensystem und die Pathologie der Neurosen. *Med. Klinik.*, 1912.
- CLAUDE (H.), DUBLINEAU (G.) et DOROLLES. — Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque dans quelques cas d'anxiété. *Soc. méd. Psychol.*, 23 octobre 1933; *Ann. méd. Psychol.*, 14<sup>e</sup> année, t. II, p. 376.
- COMBEMALE (P.) et DESCHILDRE (L.). — Recherches de pharmaco-dynamie humaine avec la vagotonine. *Soc. méd. du Nord*, février 1933; *Presse Médicale*, 11 mai 1933, n° 20, p. 406.

- DESCHILDRE (L.). — Recherches de pharmacodynamie clinique avec la vagotonine. Thèse Lille, 1933.
- DESUELLES, LÉCULIER et GARDIEN (Mme P.). — Effets de la vagotonine sur 200 aliénés; étude biologique et thérapeutique. Soc. méd. Psychol., 23 octobre 1933; *Ann. méd. Psychol.*, 14<sup>e</sup> série, t. II, p. 371.
- DESUELLES, LÉCULIER et GARDIEN (Mme P.). — Action de la vagotonine sur la pression artérielle. *Paris Médical*, 26 mai 1934, n° 21, p. 446.
- DESUELLES, LÉCULIER, GARDIEN-JOURD'HEUIL (Mme P.) et GARDIEN (P.). — A propos de quelques cas d'anxiété guéris ou améliorés par la vagotonine. *Ann. méd. Psychol.*, n° 3, octobre 1934.
- EPPINGER et HESS. — Die Vagotonie. Berlin, 1910.
- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — Une crise de tachycardie paroxystique arrêtée par la vagotonine. Soc. méd. Nancy, 25 janvier 1933.
- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — La vagotonine et son action thérapeutique cardio-vasculaire. *Paris Médical*, 12 mai 1934, n° 19, p. 401.
- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — Un cas d'hyperépiphrie traité par la vagotonine. Soc. méd. Nancy, 25 janvier 1933.
- EULENBURG et GUTTMANN. — Die Pathologie des sympathikus. Berlin, 1873.
- FERRIER (D.). — Heart and Nervous system, 1902.
- FERRY (G.). — Bradycardie et tachycardie de cause traumatique psychique par dissociation de l'antagonisme normal vago-sympathique. Acad. Méd. Paris, 1922.
- FRANCK (C.) et MERKLEN (L.). — Vagotonine et effets adrénalinogènes de l'asphyxie. *C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1933, CXII, p. 1353.
- FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Spécificité de l'action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique. *C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1933, CXII, p. 1355.

- FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur. *C. R. Soc. Biol.*, 21 octobre 1933, t. CXIV, p. 606.
- FRANÇOIS-FRANCK. — Recherches sur l'influence que les variations de la pression intra-crânienne et intra-cardiaque exercent sur le rythme du cœur. *Trav. du Lab. de Nancy*, 1877.
- FRANÇOIS-FRANCK (Ch.-A.). — Recherches sur la sensibilité directe de l'appareil sympathique cervico-thoracique. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1899, t. I, p. 724-738.
- FUCHS (G.), GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline. *C. R. Soc. de Biol.*, 8 décembre 1928, t. XCIX, p. 1780.
- FUCHS (G.) et MERKLEN (L.). — Sur l'individualité chimique de la vagotonine. *C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1933, t. CXII, p. 1362.
- GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 470.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et LE GRAND (A.). — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1925, t. XCIII, p. 1239.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et LE GRAND (A.). — Sécrétine et sécrétion interne vagotonisante du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, 23 octobre 1926, t. XCV, p. 1022.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et excitabilité pneumogastrique. *Acad. des Sciences*, 20 janvier 1930, t. XCC, p. 217.
- GIBSON (G.-A.). — The nervous affections of the heart. 2<sup>e</sup> édit., Londres, 1915.
- GOWERS (W.-R.). — Vagals and vasovagals attacks. *Lancet*, 1907.

- GUILLAUME (A.-C.). — Vagotonies, sympathicotones, neurotonies. Masson et Cie, édit., Paris, 1925.
- HENNEQUIN (L.). — Association des Physiologistes, Nancy, mai 1934.
- HENNEQUIN (L.) et MERKLEN (L.). — Action de la vagotonine sur le cœur isolé de Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1934, t. CXVI, p. 159.
- HERCHARD (H.). — Angine de poitrine cardiaque. Remarque sur les sywergies morbides du pneumogastrique. *Union Méd.*, 1879.
- HERMANN (H.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur les effets de l'excitation du nerf splanchnique. *Soc. Biol.*, 25 février 1933, CXII, p. 748.
- HERMANN (H.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude concographique comparée de l'action de la vagotonine et de diverses substances d'origine pancréatique. *Soc. Biol.*, 14 mars 1933, CXII, p. 1358.
- HESS (L.). — Vagotonische Herzneurosen. *Wien. Med. Woch.*, 1911.
- HERMANN (H.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'intensité des effets adrénalinogènes consécutifs à l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 11 mars 1933, t. CXII, p. 942.
- HOFFMANN (A.). — Pathologie une therapie der Herzneurosen, 1901.
- JOCOTTON (R.). — Contribution à l'étude de l'administration des hormones pancréatiques par la voie entérale. Thèse Paris, 1932.
- KJELLAND MORDRE (S.). — On the influence of certain drugs on orthostatic tachycardie and Dermographism Action of the vegetative nervous system. *Arkiv. for inre Medicin.*, 1922.
- KLIENENBERGER. — Uber Vagotonie und Sympathicotomie. *Berl. Klin. Woch.*, 1919.

- KREIS (Th.). — Recherches cliniques sur la vagotonie et la sympathicotomie. *C. R. Soc. de Biol.*, 1921.
- LAMBERT (M.). — Sur l'action des extraits du corps jaune de l'ovaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, t. LXII, p. 18.
- LANGDON BROWN (W.). — The sympathetic nervous system in disease. Londres, 1920.
- LAPICQUE (L.). — Première approximation d'une loi nouvelle de l'excitation électrique basée sur une conception physique du phénomène. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, t. LXII, p. 615.
- LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. Paris, 1926.
- LAPICQUE (L.) et LAPICQUE (M.). — Mesure analytique de l'excitabilité réflexe. *C. R. Soc. Biol.*, p. 871, t. LXXII, 1912.
- LAUBRY (Ch.). — Leçons de sémiologie cardio-vasculaire. Les troubles fonctionnels. 1 vol., Paris, 1924.
- LOUYOT (P.). — Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiant de la vagotonine. Thèse Nancy, 1930.
- LIAN (C.) et PERRISSON. — Etude clinique des manifestations cardiaques de l'hypersympathicotomie. *J. méd. Français*, juin 1921.
- LURA. — La vagotonia contributa alla patologia del sistema nervoso vegetativo. Pavie, 1914.
- MASSOULIER (J.). — Contribution à l'étude de l'action de la vagotonine sur le pneumogastrique. Thèse Paris, 1931.
- MASELLI (D.). — Insulina e sistema nervoso vegetativo. *Il Policlinico*, 1924.
- MATTON (L.). — L'excitabilité du nerf du sinus carotidien (nerf de Hering). *C. R. Soc. Biol.*, 29 octobre 1932, t. CXI, p. 440.
- MAUPETIT. — La vagotonine; son action physiologique, son application à la clinique. *J. de Méd. de Bordeaux et de la région du Sud-Ouest*, 10 mars 1934, n° 7.
- MAZERAN (A.). — Les syndromes neuro-végétatifs. Sympathicotomie et vagotonie. *J. de Méd. de Lyon*, 1922.

- MERKLEN (L.), GRANDPIERRE et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, 3 février 1934, t. CXV, p. 475.
- MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le réflexe dépresseur de Cyon. *C. R. Soc. Biol.*, 20 février 1932, t. CIX, p. 542.
- MILNER FOTHERGILL. — The neurosal and reflex disorders of the heart, 1878.
- MORELLE (Ed.). — Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine. Thèse Nancy, 1932.
- NEUHOF (S.). — Irritable heart. *Arch. of Intern. Med.*, 1919.
- NETTRE (Claude). — Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine. Thèse Nancy, 1934.
- NEWBURGH (L.-H.). — A case of vagus heart block and its relation to vagotonia. *Lancet*, 1911.
- PENAU (H.) et SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *C. R. Acad. d. Sc.*, 18 août 1930, t. XICC, p. 342.
- RATHERY (Fr.) et DÉROT (M.). — Essai clinique de la vagotonine de Santenose chez les diabétiques. Soc. méd. Hôp., 20 octobre 1931.
- RICHEL (Ch.), GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Le réflexe laryngo-cardiaque. *C. R. Acad. des Sc.*, 5 février 1923, t. CLXXVI, p. 347.
- SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique et glandes endocrines. Legrand, édit., Paris, 1927.
- SANTENOISE (D.). — La dualité hormonale de la sécrétion interne glycorégulatrice du pancréas. *Presse Méd.*, 12 novembre 1930, n° 91.
- SANTENOISE (D.). — Sécrétion par le pancréas d'une hormone vagotonisante (vagotonine) différente de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 3 juin 1930, t. CIV, p. 765.
- SANTENOISE (D.). — Sur l'individualité hormonale de la vagotonine. *C. R. Acad. des Sc.*, 8 février 1932, t. VICC, p. 572.

- SANTENOISE (D.). — Mise en évidence et isolement de la vagotonine. *C. R. Acad. de Méd.*, 31 mai 1932.
- SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *Bull. gén. de Thérap.*, juin 1932, t. CLXXXIII, p. 249.
- SANTENOISE (D.). — Spécificité de la vagotonine. *Progrès Méd.*, décembre 1932.
- SANTENOISE (D.). — Quelques faits expérimentaux concernant l'action physiologique de la vagotonine. Association des Physiologistes. Nancy, mai 1934.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.) et RICHARD (A.). — Etude électro-physiologique du réflexe de Hering. *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1932, t. CXI, p. 273.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.) et RICHARD (A.). — Etude électro-physiologique du réflexe de Cyon. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 429.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.), RICHARD (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité du réflexe parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1932, t. CXI, p. 276.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et hypertension adrénalinique. *C. R. Soc. Biol.*, 19 avril 1932, t. CX, p. 82.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1932, t. CX, p. 1169.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *C. R. Ac. Méd.*, 1932.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *Revue fr. d'Endocrinologie*, décembre 1932, p. 429.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Influence de la vagotonine sur les effets réflexes des variations de pression au niveau du sinus carotidien. *C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1932, t. CXIII, p. 1225.

- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et réflexe de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 21 janvier 1934, t. CXII, p. 262.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et effets dépresurs des réflexes de Cyon et Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1933, t. CX, p. 1171.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la soude sur la vagotonine. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, CIX, p. 1203.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.) et VIDACOVITCH (M.). — Préparation d'une vagotonine parfaitement exempte d'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 3 février 1934, t. CXV, p. 462.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), VARÉ (G. et P.), VERDIER (H.), VIDACOVITCH (M.), DELOW et GROSPERRIN. — Démonstration de physiologie nerveuse. *Soc. de Psych.*, 22 novembre 1928; *Encéphale*, 1928, n° 10, p. 251.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Efficacité de la vagotonine par voie entérale. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, t. CIX, p. 1201.
- SANTENOISE (D.), LE GRAND (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Rôle du pancréas dans l'hypervagotonie. Essais d'applications thérapeutiques dans quelques psychoses et névroses. *Soc. de Psychiâtrie*, 18 mars 1925; *Encéphale*, 1926, n° 4, p. 280.
- SANTENOISE (D.), LOUYOT (P.) et VIDACOVITCH (M.). — Premiers résultats de l'application de la vagotonine au traitement du diabète. *Acad. de Méd.*, 24 février 1931.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), GRANDPIERRE (R.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et syncope adrénalino-chloroformique. *C. R. Soc. Biol.*, 10 février 1934, t. CXV, p. 612.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 84.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le système

- nerveux végétatif, sympathique et parasympathique chez l'Homme. *C. R. Soc. Biol.*, 24 mai 1932, t. CX, p. 617.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, t. CIX, p. 1197.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), VIDACOVITCH (M.) et FRANCK (C.). — Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine. *La Presse Médicale*, 11 novembre 1933, p. 1745.
- SANTENOISE (D.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et de ses propriétés. *C. R. Soc. de Biol.*, 14 décembre 1932, t. CXIII, p. 67.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et régulation de l'excitabilité des centres pneumo-gastriques. *C. R. Soc. Biol.*, 21 janvier 1933, t. CXII, p. 265.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Nouvelles recherches concernant l'action de la vagotonine sur le parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 17 février 1934, t. CXV, p. 697.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *Assoc. des Physiol. de Lille*, 11-14 mai 1932.
- SANTENOISE (D.) et PENEAU (H.). — Sur la préparation de la vagotonine. *C. R. Acad. de Méd.*, 20 juin 1932.
- SANTENOISE (D.), STANKOFF (E.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'équilibre acide-base du sang chez l'animal normal. *C. R. Soc. Biol.*, 26 février 1934, t. CXV, p. 795.
- SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine pancréatique et glycogène hépatique. *C. R. Acad. des Sciences*, 24 février 1930, t. XCC, p. 519.
- SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique, régula-

- trice de l'activité vagale (vagotonine). *Revue fr. Endocrin.*, t. VIII, n° 3, juin 1930.
- SEIDNER (L.). — Contribution à l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de certains extraits pancréatiques. Thèse Paris, 1932.
- VERDIER (H.). — Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastriques. Thèse Nancy, 1930.
- WIART. — Névroses du cœur. *Ann. méd. du Calvados*, 1878.
- WILSON (R.-M.) et CARROLL (J.-H.). — The nervous Heart. Londres, 1919.
- 

VU:

Nancy, le 16 Mars 1935.

*Le Président de Thèse,*

M. LAMBERT.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 16 Mars 1935

*Le Doyen de la Faculté de Médecine,*

L. SPILLMANN.

Nancy, le 16 Mars. 1935.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 18 Mars 1935.

*Le Recteur de l'Académie,*

L. BRUNTZ,

*Président du Conseil de l'Université.*

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                                                                              | Pages |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION .....                                                                                                                                           | 7     |
| PLAN DE TRAVAIL .....                                                                                                                                        | 9     |
| PREMIÈRE PARTIE. — <i>Etude expérimentale de l'action<br/>de divers extraits pancréatiques vagotonisants sur le<br/>rythme cardiaque chez l'animal</i> ..... | 13    |
| DEUXIÈME PARTIE. — <i>Etude de l'action de la vagoto-<br/>nine sur le rythme cardiaque chez l'homme</i> .....                                                | 41    |
| TROISIÈME PARTIE. — <i>Essai d'analyse du mécanisme de<br/>l'action de la vagotonine sur la fréquence cardiaque.</i>                                         | 51    |
| QUATRIÈME PARTIE. — <i>Applications thérapeutiques...</i>                                                                                                    | 99    |
| CONCLUSIONS .....                                                                                                                                            | 121   |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                                          | 123   |

---









